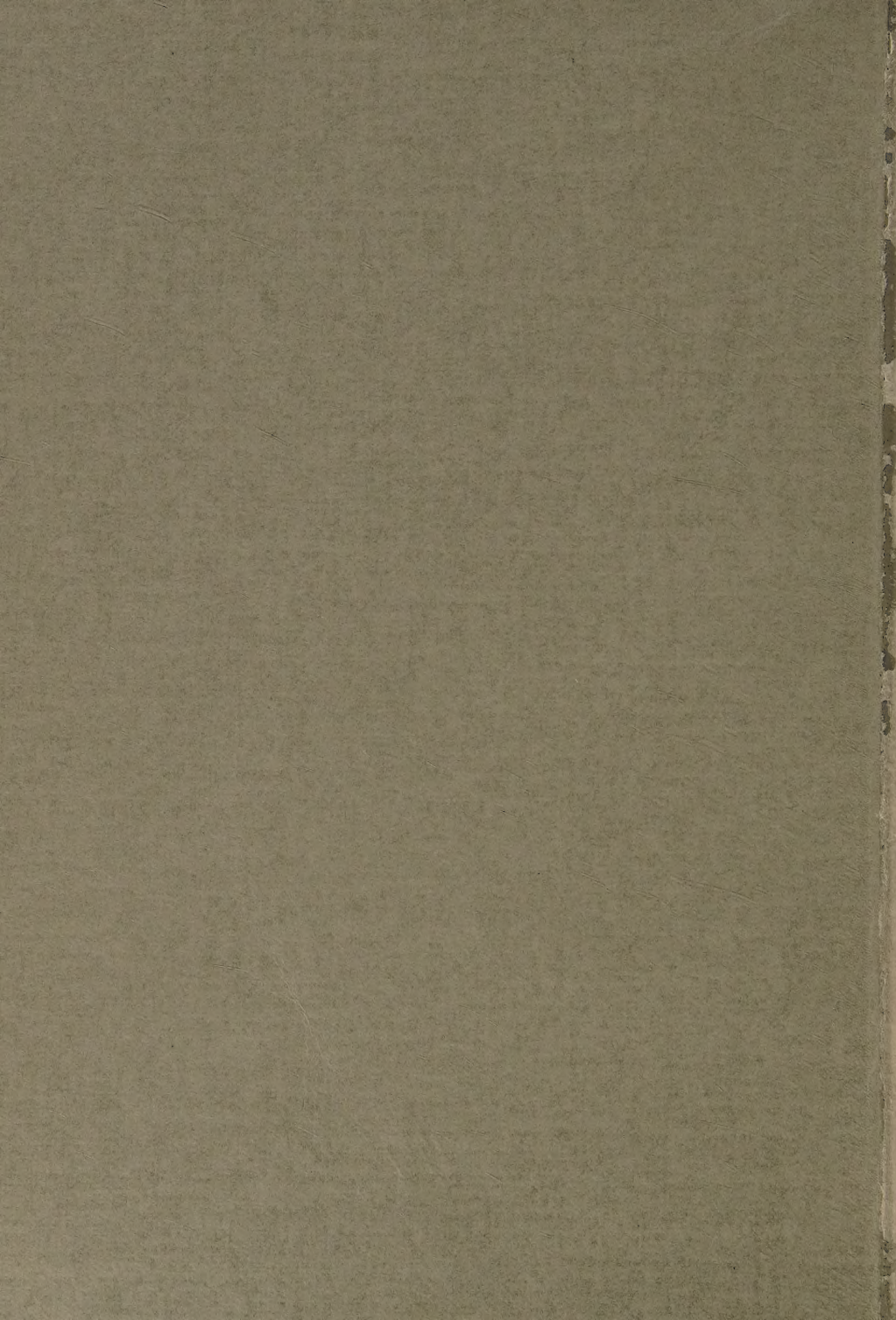


ZUR PATHOGENESE SUBCUTANER
HÄMATOME BEI DER KINDLICHEN
FETTSUCHT

Anita Leiber,
geb. Friemann

1967



AUS DER KATHOLISCHEN KOMPAGNIE DER HILFENDE AN DER
KATHOLISCHEN UNIVERSITÄT ZÜRICH

ZUR KATHOLISCHEN KOMPAGNIE
HABITANTS DER KATHOLISCHEN
UNIVERSITÄT

Gegeben - Druck
der KATHOLISCHEN KOMPAGNIE in der KATHOLISCHEN
UNIVERSITÄT
der KATHOLISCHEN KOMPAGNIE in der KATHOLISCHEN
UNIVERSITÄT

Gegeben - Druck

der KATHOLISCHEN KOMPAGNIE in der KATHOLISCHEN
UNIVERSITÄT

Gegeben - Druck

der KATHOLISCHEN KOMPAGNIE in der KATHOLISCHEN
UNIVERSITÄT

ZUR PATHOGENESE SUBCUTANER
HÄMATOME BEI DER KINDLICHEN
FETTSUCHT

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Anita Leiber, geb. Friemann
aus München

1 9 6 7

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. K. STEHR

Mitberichterstatter: Prof. Dr. D. VOGT

Dekan: Prof. Dr. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 22. 12. 1967



LITERATUR UND EINFÜHRUNG

I N H A L T

	Seite
LITERATUR UND EINFÜHRUNG	5
I. Einleitung	5
II. Pathogenese der kindlichen Adipositas	6
III. Prognose	8
IV. Therapie	8
V. Kontraindikationen für die Therapie	14
METHODIK	15
VI. Gerinnungsphysiologische Untersuchungen	15
VII. Ergebnisse	24
VIII. Diskussion der Ergebnisse	29
IX. Zusammenfassung	30
X. Tabellen	32
XI. Literaturverzeichnis	46

LITERATUR UND EINFÜHRUNG

I. EINLEITUNG

"Als Fettsucht bezeichnet man eine über das Normale hinausgehende Ansammlung von Körperfett, durch welche eine Erhöhung des Körpergewichtes über den idealen Wert hervorgerufen wird". (44)

Man bezeichnet ein Kind als adipös, wenn sein Körpergewicht das der Länge entsprechende Sollgewicht um den 2⁶-Wert übersteigt.

Der wirtschaftliche Wohlstand nach den Mangeljahren des Krieges ließ die Fettsucht wieder zu einem ernststen Problem der ärztlichen Praxis werden. Auch in der Pädiatrie spielt sie von Jahr zu Jahr eine größere Rolle. Seit den ersten Nachkriegsjahren ist der Prozentsatz der Kinder mit mehr oder weniger hohem Übergewicht deutlich angestiegen. Nach den Angaben der Literatur sind 3 - 6 % aller Schulkinder mit einer Adipositas belastet (3; 21;).

Es besteht darüber Einstimmigkeit, daß es sich bei der kindlichen Adipositas nicht um ein Schönheitsproblem, sondern um eine therapeutische Aufgabe in der Pädiatrie von hoher Bedeutung handelt. Die kindliche Fettsucht muß nämlich als direkte Vorstufe der Fettleibigkeit des Erwachsenen angesehen werden, wobei hervorzuheben ist, daß sie die Sterblichkeit des betroffenen Personenkreises deutlich erhöht (2; 32).

Wir beobachteten, daß adipöse Kinder eine auffallende Neigung zu subcutanen Hämatomen zeigen sowohl im unbehandelten Zustand ihrer Fettsucht als auch während der Therapie. Über die Entstehung der Hämatome ist den Patienten meist nichts bekannt. Sie erinnern sich weder an ein Trauma, noch an den genauen Zeitpunkt der Entstehung der "blauen Flecken". So kann zu recht angenommen werden, daß mit der Entstehung der Hämatome keine größeren Schmerzreaktionen verbunden sind. Nach eigenen Beobachtungen handelt es sich um einzelne, subcutane Blutungen bis zur Größe einer Handfläche, wobei besonders an den Extremitäten auch zahlreiche, ubiquitäre, kleinere Hämatome, ähnlich wie beim M. Werlhof, auftreten können.

Es sollte in dieser Arbeit untersucht werden, ob diesen subcutanen Blutungen eine Gerinnungsstörung zugrunde liegt. Weiterhin interessierte, in welcher Häufigkeit die Hämatome auftreten und in wie weit ein Zusammenhang zwischen ihnen und der Therapie besteht.

II. PATHOGENESE DER FETTSUCHT IM KINDESALTER

Die kindliche Fettsucht ist ursächlich auf die Diskrepanz zwischen Kalorienaufnahme und -verbrauch zurückzuführen (21;33;37;40;44).

Endogene Fettsuchtsformen sind selten und wurden nicht in die nachfolgenden Untersuchungen einbezogen.

Die Ursache der Diskrepanz liegt in vermehrter Eßlust, anergischen Eßgewohnheiten, mangelnder Selbstbeherrschung oder in einer abnormen Bewegungsunlust. Überreichliche Nahrungszufuhr ist in jedem Fall eine *conditio sine qua non*.

Die *Dystrophia adiposogenitalis* (M. Fröhlich) ist grundsätzlich von der Mastfettsucht zu unterscheiden. Das Krankheitsbild des M. Fröhlich wurde bisher häufig diagnostiziert. Dagegen ist heute weitgehend bekannt, daß es sich bei der echten Fröhlich'schen Krankheit um eine seltene endogene cerebrale Erkrankung handelt (32). Für die Diagnose des M. Fröhlich müssen nach Bernhardt (2) neben der Adipositas auch deutliche Zeichen einer Störung des Hypophysen-Zwischenhirns festgestellt werden. Es müssen unter anderem Hypogonadismus, morphologische Veränderungen der Sella und ein Diabetes insipidus vorliegen, also Symptome, die auf eine unzureichende Funktion der Hypophyse hindeuten.

Folgende Einteilung der Fettsuchtsformen (2) gibt Aufschluß über die Ursachen der Fettleibigkeit und ist daher für die Diagnosestellung in der Praxis verwertbar:

I. Exogen bedingte kindliche Fettsucht

Sie kann nach dem Zeitpunkt der Entstehung unterteilt werden in eine:

- a) Kindliche Adipositas
- b) Präpuberale Adipositas
- c) Puberale Adipositas.

II. Endogene Fettsuchtsformen

- 1.) *Dystrophia adiposogenitalis*
- 2.) M. Laurence-Moon-Bardet-Biedl
- 3.) M. Cushing.

Konstitution und Erblichkeit als eigentliche Ursache der Adipositas werden heute allgemein abgelehnt (44). Lediglich die Folgen, aber nicht die exogen bedingte Fettsucht selbst sind als Erkrankung aufzufassen. Eine familiäre Fettsucht wird nur insofern bejaht, als man von familiärer Eßsucht - analog der familiären Trinksucht - sprechen kann (13).

Hormonelle Ursachen treten hinter der Überfütterung, bedingt durch Lebens- und Eßgewohnheiten oder aus emotionellen Gründen, weitgehend zurück.

An den rein kindlichen Fettsuchtsformen sind beide Geschlechter zahlenmäßig gleich beteiligt (3; 27). Die Fettablagerungen im Kindesalter betreffen besonders Rumpf, Oberschenkel und Arme, wogegen die Gelenke schlank bleiben. In der Pathogenese der Fettsucht spielt neben den Umweltseinflüssen auch die bewußte Lebensführung eine nicht zu unterschätzende Rolle.

Allgemeine Fettanhäufung besagt stets, daß die Nahrungsaufnahme größer ist als die Energieabgabe in Form von Wärme oder Arbeit (3). Diese Tatsache muß der Arzt dem Patienten und dessen Angehörigen unbedingt verständlich machen, um eine sinnvolle Therapie beginnen zu können. Das Kind selbst muß sich darüber klar werden, daß es für seine Verhältnisse eben doch zu viel ißt und mag dies auch noch so wenig sein!

Das Problem der Fettleibigkeit beinhaltet somit eine psychologische Komponente, die besonders für die Therapie ausschlaggebend ist. Immer wieder kann man beobachten, daß es sich speziell bei jugendlichen Adipösen oft um seelisch labile oder lustlose Charaktere mit emotioneller Leere handelt. Sie kompensieren ihr Verhalten durch zwanghaftes Essen, d. h. Mißerfolge im täglichen Leben, Sorgen, Gram und Zurücksetzung führen oft im Sinne einer Ersatzhandlung zur Polyphagie.

Normalerweise regelt der Organismus sein Gewicht über Hungergefühl, Appetit, Sättigungsempfinden und Bewegungsdrang (43). Dieser Regulationsmechanismus kann sowohl von somatischer als auch von psychogener Seite her gestört werden.

Man spricht im Volksmund von guten und schlechten Futterverwertern. Dennoch sind Stoffwechselveränderungen als Ursache der Fettleibigkeit bis heute nicht nachgewiesen. Vielmehr werden sie als Folge angesehen, da nach Beseitigung der Adipositas der Stoffwechsel sich wieder weitgehend normalisiert (44).

Die Diagnose "Adipositas" hängt von einer zuverlässigen Bestimmung des Sollgewichtes ab. Dies erfolgt im Kindesalter unter Berücksichtigung der 2⁶ - Grenze, die aufgrund einer repräsentativen Population ermittelt worden ist.

III. DIE PROGNOSE DER KINDLICHEN FETTSUCHT

Die Prognose der Fettsucht im Kindesalter erweist sich ohne hinreichende Therapie als ziemlich ungünstig. Entgegen der weit verbreiteten Meinung ist nicht damit zu rechnen, daß die unbehandelte Adipositas während oder nach der Pubertät eine Ausheilungstendenz zeigt. Nach Abraham (1) bleiben 80 % der unbehandelten fettsüchtigen Kinder auch im Erwachsenenalter adipös, wobei eine erhöhte Morbidität und Mortalität besteht (2; 32). Nach den Angaben amerikanischer Lebensversicherungen geht die Sterblichkeit mit dem Grad der Übergewichtigkeit parallel (13).

So hat z. B. ein Übergewicht von 5 - 14 % eine Mortalität zur Folge, die um 22 % höher ist als bei Normalgewichtigen. Bei einer Übergewichtigkeit von 15 - 24 % liegt die Sterblichkeit bereits schon um 44 % höher.

Zweifellos begünstigt die Fettleibigkeit verschiedene Krankheiten, wobei Herz, Kreislauf, Stoffwechsel und Nieren besonders gefährdet sind. Weiterhin neigen die adipösen Patienten zur Gallensteinbildung, Furunkulose sowie zu rheumatischen Erkrankungen (13). Aus EKG-Befunden jugendlicher Fettsüchtiger geht bereits eine übermäßige Belastung des Herzens hervor. Die Ergebnisse der Belastungsprüfungen zeigen eine unterdurchschnittliche Leistungsstufe (27).

Diese Beobachtungen zwingen dazu, die Adipositas schon im Kindesalter konsequent zu behandeln. Die Therapie sollte zum frühest möglichen Zeitpunkt begonnen werden.

IV. THERAPIE BEI FETTFLEIBIGKEIT IM KINDESALTER

A) Diätetische Behandlung

Die eigentliche Ursache der kindlichen Adipositas weist bereits auf die Behandlung - Einschränkung der Nahrungs- bzw. Kalorienzufuhr - hin. Jede wirksame Therapie der Fettsucht muß eine nachhaltige Veränderung der Lebens- und Essgewohnheiten der Fettleibigen zum Ziele haben (37). Schwierigkeiten bei kindlichen Patienten liegen vor allem darin, daß sie zum Teil noch keine eigene bewußte Lebensführung haben. In den Kindern interferieren Familien- und Umwelt-einflüsse.

Die weit verbreitete Skepsis hinsichtlich eines Therapieerfolges ist bei einer konsequenten Durchführung der Behandlung unberechtigt. Die kindliche Adipositas kann durchaus "geheilt" werden.

Folgende Gesichtspunkte erwiesen sich in der Praxis als beachtenswert:

Therapieschema nach Stehr und Rutenfranz (37):

- I. Die Mitarbeit des Patienten soll angeregt werden durch:
 1. Aufklärung über die Ursache des Leidens einschließlich der großen Bedeutung der Nahrungsaufnahme und der geringen ätiologischen Bedeutung hormoneller Einflüsse.
 2. Hinweis auf sicheren Therapieerfolg bei Einhalten der ärztlichen Anordnungen.
- II. Die Diätvorschrift muß streng eingehalten werden:
 1. Die Nahrung darf nur 900 bzw. 1.200 Kalorien enthalten.
 2. Zur Unterstützung wird ein Appetitzügler verabreicht.
 3. Die Durchführung regelmäßiger Gewichtskontrollen ist von besonderer Bedeutung.
- III. Die Förderung einer ausreichenden körperlichen Betätigung ist zu beachten.

Zu diesen Punkten ist im einzelnen folgendes zu berichten:

Die Mitarbeit des Patienten ist Grundbedingung.

Man versucht sie dadurch zu gewinnen, daß man Kind und Eltern in laienverständlicher Form über die Ursache des Leidens aufklärt. Die dabei regelmäßig vorgetragene Erklärung der Eltern, "das Kind ißt ja fast gar nichts", wird dadurch entkräftet, daß man in bewußter Vereinfachung erwidert, "das ist absolut richtig; das Kind befindet sich jedoch in einer Fetthülle isoliert wie in einer Thermosflasche, so daß es fast keine Wärme abstrahlt. Das wenig Genossene ist daher noch immer zu viel und führt stetig zu einer weiteren Vermehrung des Körpergewichtes!"

Die von den Patienten oder Eltern häufig geäußerte Vermutung, daß es sich um eine Drüsenkrankheit handeln könnte, wird nach gesicherter Diagnose in Gegenwart von Eltern und Kind überzeugungskräftig abgelehnt.

Weiterhin kann man dem Patienten ohne Risiko einen Erfolg dann "garantieren", wenn er mitarbeitet und die zeitliche Begrenzung der Therapie auf 1/2 - 3/4 Jahr festgelegt wird. Der Hauptanteil des Behandlungserfolges wird bei den meisten Fällen in den ersten 12 Wochen erreicht (37). In Übereinstimmung mit Spranger konnten auch wir beobachten, daß ein Patient in den ersten Behandlungswochen umso leichter an Gewicht abnimmt, je übergewichtiger er zu Beginn der Therapie ist.

Erfahrungsgemäß empfiehlt es sich, nur mit jenen Patienten eine Behandlung zu beginnen, die ernstlich mitarbeiten wollen und einsehen, daß die Verantwortung für eine erfolgreiche Therapie gleichermaßen bei ihnen und dem Arzt liegt. Diese Abmachung wird auch von Kindern erstaunlich gut akzeptiert und eingehalten. Das nunmehr gegebene Vertrauensverhältnis hat darüber hinaus einen den Patienten verpflichtenden Charakter und garantiert die Einhaltung der ärztlichen Anweisungen.

Eine angemessene Therapie erfordert die Einschränkung der Kalorienzufuhr. Die von Vogt (40) angegebene und in der Pädiatrischen Poliklinik der Universität München seit Jahren verwendete Diätvorschrift (Tabelle I) enthält zwei Kostformen mit 900 bzw. 1.200 Kalorien:

Die 900 - Kalorien-Diät gilt einheitlich für alle Altersstufen während der Zeit der Gewichtsabnahme, die 1.200 - Kalorien-Diät für die Übergangszeit als gelockerte Diät. Mit diesen beiden Formen ist auch der Eiweißbedarf von 2-2,5 g pro kg Körpergewicht pro die gesichert.

Es muß besonders erwähnt werden, daß ein Abwiegen der vorgeschriebenen Nahrungsmengen in Gegenwart der Kinder für die ersten Wochen erwünscht ist, um den kleinen Patienten die Einschätzung der ihnen zuträglichen Nahrungsmengen zu erleichtern.

Es ist notwendig, regelmäßige Gewichtskontrollen im Abstand von 4 Wochen durchzuführen, in Verbindung mit einer kurzen Allgemeinuntersuchung einschließlich Blutbildkontrolle. Mit lobenden Worten spare man zunächst, damit der zwangsläufige Charakter der Gewichtsabnahme betont wird. Mangelnde Mitarbeit sowie unkorrekte Verhaltensweise des Patienten werden mit der Androhung eines Therapieabbruches beantwortet (wobei der Vollzug nur in Ausnahmefällen notwendig sein wird).

Man empfehle den Patienten den Beitritt zu Sport- und Turnvereinen, um auf dem Wege über die körperliche Betätigung den Kalorienverbrauch zu erhöhen. Erfahrungsgemäß nimmt der Bewegungsdrang mit der Gewichtsabnahme zu, so daß den Kindern dann eine gezielte Körperschulung oft unerwartet viel Freude bereitet.

Im Sinne dieser Anweisungen müssen nach Stehr die Patienten etwa 1 - 1 1/2 Jahre geführt werden, bis eine Selbstkontrolle der Eßgewohnheiten und Lebensführung vorhanden ist. Erst nach dieser Zeit ist eine gewisse Sicherheit vor Rückfällen gegeben.

B) Medikamentöse Unterstützung mit einem Appetitzügler

Die Verabreichung von Appetithemmern ohne gleichzeitige diätetische Behandlung hat keinen nennenswerten Therapieeffekt. Sie ist daher abzulehnen.

In der großen Zahl von Medikamenten, die eine gewichtsmindernde Therapie unterstützen können, unterscheidet man nach ihrer pharmakologischen Wirkung zwei Gruppen (41):

1. Medikamente, die über eine Stoffwechselsteigerung eine Gewichtsminderung bewirken,
2. Medikamente, die als sogenannte Appetitzügler den Appetit vermindern und das Sättigungsgefühl steigern.

Stoffwechselsteigernd wirken z. B. Dinitrophenol und Dinitrokresol, die wegen unerwünschter Nebenwirkungen in der heutigen Therapie nicht mehr zulässig sind.

Auch durch bestimmte Hormone wird der Stoffwechsel gesteigert. Diese Hormontherapie ist jedoch bei der exogen hervorgerufenen Adipositas aus folgenden Gründen abzulehnen (36):

- a) Das Schilddrüsenhormon beeinflusst in erster Linie den Grundumsatz. Dieser ist jedoch bei fettleibigen Kindern normal, da sie eine normale Schilddrüsenfunktion haben. Auch das neuerdings empfohlene Trijodthyronin hat häufig Nebenwirkungen zur Folge wie Ansteigen der Herzfrequenz, Atemnot bei körperlicher Belastung, Unruhe und Schlaflosigkeit. Außerdem besteht bei der Behandlung mit Schilddrüsenpräparaten die Gefahr einer reaktiven Hypothyreose sowie unerwünschte vorzeitige Skelettreifung.
- b) Auch Keimdrüsenhormone sind in der Behandlung der exogenen Fettsucht nicht indiziert. Die Testosteronpräparate beschleunigen die Pubertät, die jedoch bei Adipösen zeitgerecht eintritt. Keimdrüsenhormone fördern ebenfalls Skelettreifung und Größenwachstum, wogegen die fettmobilisierende Wirkung nicht als sicher erwiesen gilt.
- c) Von Hypophysenpräparaten ist kein Effekt zu erwarten, zumal bei der exogenen kindlichen Fettsucht keine Hypophysenunterfunktion vorliegt (9).

Glucagon kann zwar über eine Erhöhung der arteriovenösen Blutzuckerdifferenz zur Appetitlosigkeit führen, müßte aber zur Erzielung eines Abmagerungseffektes täglich 2-3 mal injiziert werden und ist deshalb für die Therapie bei Kindern unzumutbar.

Diuretica haben sich in der Behandlung der Adipositas aus naheliegenden Gründen nicht bewährt und führen außerdem zu unerwünschten Elektrolytverschiebungen. Sie sind lediglich unterstützend bei Wasserretention indiziert.

Abführmittel sind nur bei Obstipation anzuwenden. Demnach sollte bei exogenen Fettsuchtsfällen die medikamentöse Unterstützung der Diät auf den Gebrauch von Appetitzüglern beschränkt werden.

Wirkung und Pharmakologie der Appetitzügler

Sie gehören zu den Amphetaminen, die folgende Wirkungen zeigen (34):

1. zentral stimulierend,
2. sympathikomimetisch und
3. anorexigen.

Nach heutigem Wissen greifen diese Arzneimittel direkt am Appetitzentrum an. Diese Wirkungskomponente sah man ursprünglich als nebensächlich an. In erster Linie wurden sie wegen ihrer euphorisierenden und leistungssteigernden Wirkung verordnet. Die Amphetamine rufen jedoch neben einer Anorexie auch eine Stoffwechselsteigerung und Anregung der körperlichen Regsamkeit hervor. Diese Wirkungen unterstützen den Effekt auf das Körpergewicht. Man glaubte bisher, daß der appetithemmende Effekt mit der zentral stimulierenden Wirkung eng gekoppelt ist, wie es bei den klassischen Weckaminen der Fall ist.

In diese Stoffklasse gehören die Katecholderivate Ephedrin, Pervitin[®] bzw. Benzedrin und Dexedrin[®] sowie Weiterentwicklungen wie Preludin[®], Vencipon[®] (Kombination von Ephedrin und Phenolphthalein) und Eventin[®].

Eine breitere Anwendung dieser Substanzen als Appetitzügler bei der Behandlung fettsüchtiger Kinder wird durch ihre Nebenwirkungen - z.B. Übererregbarkeit, Schlaflosigkeit, Suchtgefahr usw. - eingeschränkt (20; 28). Die anorexigene Wirkung der genannten Appetithemmer beruht auf einer Dämpfung des im Nucleus lateralis des Hypothalamus gelegenen Hungerzentrums (8). Einen idealen Appetitzügler charakterisieren demnach folgende Eigenschaften:

1. Sichere Appetithemmung,
2. breite therapeutische Spanne zwischen wirksamer und toxischer Dosis,
3. Fehlen unerwünschter Nebenwirkungen.

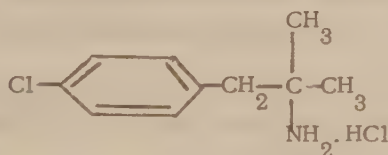
1960 entdeckte eine deutsch-dänische Forschergruppe (20), daß es Verbindungen gibt, die trotz Fehlens des zentralstimulierenden Effektes eine appetithemmende Wirkung beinhalten.

Als brauchbares Medikament in diesem Sinne erweist sich das Chlorphentermin (Avicol[®]). Weiterhin wurden durch Abwandlung aus der Reihe der Sympathikomimetica das Phentermin (Mirapront[®]) und das Amfepramon (Regenon[®]) entwickelt.

Spranger (35) sowie Stehr und Rutenfranz (37) stellten fest, daß sich das Chlorphentermin zur Unterstützung der Fettsucht im Kindesalter aufgrund der geringen Nebenwirkungen besonders gut bewährt hat.

Chemische und pharmakologische Daten des Chlorphentermins

Chlorphentermin (Avicol[®]) stammt von der Phenylaminopropan-Gruppe ab. Es führt die chemische Bezeichnung 1-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-2-aminopropan Hydrochlorid mit folgender Strukturformel:



Chlorphentermin ist eine weiße, kristalline, leicht wasserlösliche Substanz mit einem Schmelzpunkt von 234°C (39).

Sie läßt sich chemisch von dl-Amphetamin sowie von Phentermin ableiten. Es wird in Drageeform (Einzeldosis 25 mg) in den Handel gebracht. In Dänemark und Österreich ist das gleiche Präparat unter dem Namen "Lucofen" im Handel.

Im Chlorphentermin ist es gelungen, den zentralstimulierenden Effekt von der appetithemmenden Komponente abzutrennen (5; 7; 20; 24; 28; 37; 39). Es hat - im Vergleich zu Amphetamin - einen fünfmal geringeren sympathicomimetischen Effekt und gleichzeitig eine starke anorexigene Wirkung. Damit übertrifft Chlorphentermin die übrigen Appetitzügler mit Ausnahme des Amphetamins. Die Gefahr der Sucht wird somit auf ein praktisch zu vernachlässigendes Minimum reduziert.

Die spezifisch appetithemmende Wirkung des Chlorphentermins ohne zentrale Stimulation ist an den Aufbau seines Moleküls gebunden und zwar an die Cl-Substitution in p-Stellung (24). Bei Substitution anderer Halogene, z. B. Brom oder Fluor, sowie bei CH₃-Substitution nimmt entweder die appetithemmende Wirkung ab oder die zentralerregende zu.

Die Dosierung für Kleinkinder beträgt zweimal täglich 25 mg. Für Schulkinder sind dreimal täglich 25 mg ausreichend (37). Diese Dosis wird in Drageeform mit etwas Flüssigkeit zehn Minuten vor den Hauptmahlzeiten eingenommen.

Dieser Appetitzügler ruft ein zufriedenstellendes Sättigungsgefühl hervor, welches nach Tierversuchen etwa sechs Stunden anhält (12; 39).

Darüber hinaus setzt direkt am Fettgewebe eine lipolytische Wirkung ein unter gleichzeitiger Beschleunigung der Fettverbrennung (20; 34; 39).

Die akute Toxizität von Chlorphentermin gegenüber seinen Ausgangssubstanzen ist stark vermindert (24). Akute und chronische Fütterungsversuche bei Tieren riefen keine toxischen Schäden hervor (26).

Eine Steigerung des Blutdruckes wurde nicht beobachtet, was im Hinblick auf die Neigung zur Hypertonie bei Adipösen von Bedeutung ist (20; 35; 39).

Auch andere Nebenwirkungen wie Schlafschwierigkeiten, Unruhe, Erregungszustände, Müdigkeit oder Wesensveränderungen wurden bei der Anwendung von Chlorphentermin nicht beobachtet (24; 27; 37; 39).

V. KONTRAINDIKATION FÜR DIE THERAPIE

Kontraindikationen für die Therapie fettsüchtiger Kinder sind nicht häufig. Als absolute Kontraindikation muß eine floride Tuberkulose gelten. Weniger große Bedeutung haben eine Reihe anderer Kontraindikationen, z. B. Magen- bzw. Darmulcera. Aber auch ein M. Addison und das Vorhandensein eines malignen Tumors dürfen als Kontraindikation nicht unerwähnt bleiben (37).

Umstände, die zum Abbruch der Therapie ohne medizinische Indikation führen können, sind Gleichgültigkeit oder mangelnde Mitarbeit der Eltern. Kinder, die bei Großeltern, in Heimen oder anderen Pflegeinstitutionen untergebracht sind, weisen naturgemäß in diesen Punkten eine besondere Gefährdung auf.

METHODIK

VI. GERINNUNGSPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGSMETHODEN

Adipöse Kinder (24 Knaben, 16 Mädchen) im Alter von 6 - 15 Jahren mit einem mittleren Übergewicht von +58,6 % wurden nach oben beschriebener Therapie behandelt. Während der Therapiezeit erfolgten regelmäßig vierwöchentliche Kontrolluntersuchungen. Hierbei wurde den bereits genannten subcutanen Hämatomen - unabhängig von der Neigung der Patienten zu derartigen Reaktionen - besondere Beachtung geschenkt. Darüber hinaus wurden bei den Patienten folgende gerinnungsphysiologische Untersuchungen durchgeführt:

- A) Thrombelastographie.
- B) Bestimmung der Thromboplastinzeit (nach Quick).
- C) Thrombocytenzählung.
- D) Bestimmung der subaqualen Blutungszeit.

A) Thrombelastographie

Anwendung:

Mit Hilfe des Thrombelastographen nach Hartert (15) (Hersteller-Firma: Hellige, Freiburg/Br.) ist eine kontinuierliche Aufzeichnung aller Gerinnungsphasen an unverändertem Vollblut möglich. Die Methode erlaubt eine klare Abgrenzung aller rein vasculären Diathesen einerseits, von den Thrombopathien und Koagulopathien andererseits.

Ebenfalls kann der Vorgang der Fibrinolyse genau festgehalten werden. Bei hämorrhagischen Diathesen vasculärer Genese zeigt sich ein normales Thrombelastogramm, da keine Gerinnungsstörung vorliegt (16). Eine Differentialdiagnose der Thrombopathien und die Differenzierung der verschiedenen Hämophilietypen ermöglicht die Thrombelastographie nicht.

Prinzip des Thrombelastographen

Er registriert während des Gerinnungsvorganges ein und derselben Blutprobe fortlaufend die Scherelastizität des sich bildenden, des entstandenen und des sich wieder auflösenden Fibrinthrombus. Dementsprechend kann man bei dem Gerinnungsvorgang die Reaktionszeit (r), die den Beginn der Gerinnung kennzeichnet, bestimmen. Weiterhin kann die Gerinnungsbildungszeit (k), in der sich der Thrombus mit der Elastizität $e=25$ bildet, sowie die maximale Thrombuselastizität (m_e) und schließlich auch die Fibrinolyse, welche die Auflösung des Fibringerinnsels anzeigt, festgestellt werden.

Folgende Vorsichtsmaßnahmen sichern den Gerinnungsvorgang weitgehend vor störenden Einflüssen:

Das Blut kommt nur mit unbenetzbaren Oberflächen (polierter V_2A -Stahl) in Berührung und wird durch Abdecken mit Paraffin luftdicht abgeschlossen (Schutz vor Verdunstung und Gasaustausch). Gleichzeitig ermöglicht ein Thermostat die Aufrechterhaltung einer konstanten Temperatur.

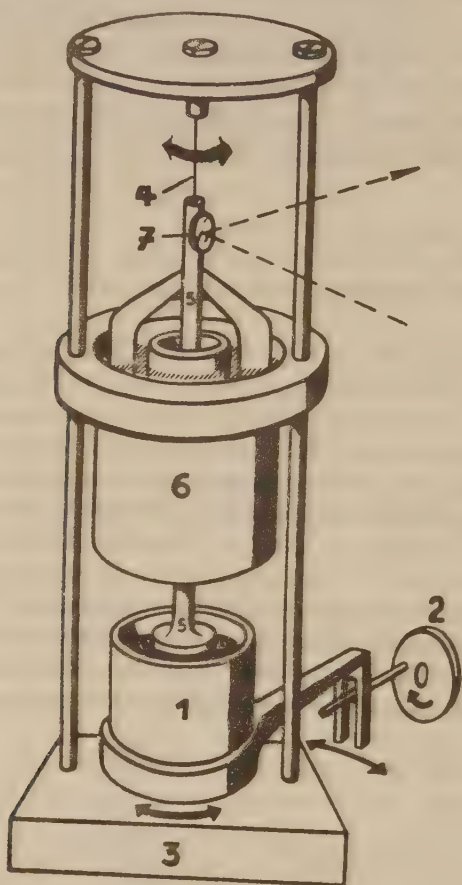


Abb. 1):
Schematische Darstellung eines Thromboelastographen
(nach Hartert)

- 1 = Küvette mit Schwenkvorrichtung
- 2 = Antrieb
- 3 = Heizplatte mit Temperaturregulierung
- 4 = Torsionsdraht
- 5 = Tauchstift (nur halb eingetaucht)
- 6 = Dämpfungs Vorrichtung (Ölwanne, Flügel)
- 7 = Spiegel für optische Anzeige

In eine mit Blut gefüllte, innen polierte, zylindrische Küvette aus V₂A-Stahl hängt frei ein zylindrischer Stift an einem Stahldraht (1/10 mm Durchmesser, Abb. 1). Die Küvette wird in ihrer Halterung durch einen Synchomotor um ihre Längsachse langsam hin- und herbewegt (Drehwinkel $4^{0}45'$). Aufgrund des entsprechenden Torsionswiderstandes des Stahldrahtes dreht sich dieser Stift erst bei Beginn der Gerinnung durch die Bildung des elastischen Fibrinrestes mit. Proportional der zunehmenden Verfestigung des Fibringerinnsels mit Küvettenwand und Stift wird der Eintauchstift immer stärker mitgedreht. Die Drehbewegungen übertragen sich auf einen am Stift befestigten Spiegel. Dieser reflektiert einen Lichtstrahl auf eine Mattscheibe sowie auf ein Photopapier mit gleichbleibender Wanderungsgeschwindigkeit (2 mm/Min.). Dadurch werden im Kymographen die sekundären Torsionsveränderungen des Stiftes als Pendelausschläge fortlaufend registriert. Der Thrombelastograph ermöglicht eine 3-fach-Bestimmung der jeweiligen Blutprobe, was bei der Auswertung zu genaueren Ergebnissen führt.

Arbeitsweise am Thrombelastographen

Für die Thrombelastographie verwendet man am besten Spontanblut ohne Zusätze. Eine wichtige Voraussetzung für die thrombelastographische Messung besteht darin, daß das Blut während der Zeit von der Entnahme bis zum Einfüllen in die Küvetten auf keinen Fall mit benetzbaren Oberflächen in Berührung kommt.

1. Reinigen des Zubehörs:

Die von der Firma Hellige (18) empfohlene Reinigung der Küvetten und Stifte wurde verbessert durch die Verwendung einer 10-%igen Lösung des Photonetzmittels Mirasol anstatt der Bariumsulfuricum-Rei-Lösung (38). Die Silikonisierung erfolgt nach der von Sachtleben angegebenen Methode (31).

Es bleibt zu erwähnen, daß im Rahmen dieser Arbeit nur silikonisierte Küvetten und Stifte verwendet wurden.

2. Vorwärmen des Apparates:

30 Minuten vor Versuchsbeginn wird der Apparat angeheizt, die V₂A-Eintauchstifte eingesetzt und dürfen nicht mehr berührt werden.

3. Einschalten des Papiertransportes:

Dies erfolgt durch Hochziehen des großen Drehknopfes am Kymographen.

4. Venenpunktion:

Auf Anraten von Hartert wird eine Venenpunktion unter weitgehendster Schonung der Thrombocyten durchgeführt. Benützt man jedoch zur Punktion gewöhnliche Injektionskanülen, so bleibt immer etwas Blut am Konus haften, was Plättchenschädigung und Teilgerinnung zur Folge hat. Aus diesem Grunde empfiehlt Hartert Spezialkanülen mit hochgeschobenem Konus (23), um das

Blut aus dem freien Kanülenende direkt in die daruntergehaltene V_2A -Küvette einfließen zu lassen.

Eine gleichwertige Lösung wird dadurch erreicht, daß man auf den Konus gewöhnlicher V_2A -Kanülen einen V_2A -Spezialflügel aufsetzt (23). Dadurch wird die Kanüle etwas verlängert und das Blut fließt ebenfalls aus einem konusfreien Ende heraus. Dieser Spezialflügel paßt grundsätzlich auf alle Kanülen. Dennoch empfiehlt es sich aus Gründen der Tropfgeschwindigkeit zur Blutabnahme konstant nur Kanülen Nr. 1 zu verwenden.

5. Füllen der Küvetten:

Vor Versuchsbeginn werden die Oberränder der gereinigten Küvetten mit einem Paraffinfilm versehen. Von kurzzeitig gestautem Venenblut (nicht länger als 1 1/2 Min.) werden 2 - 4 ml verworfen, damit die durch die Stichverletzung frei werdende Gewebsthrombokinasen nicht in die Küvette gelangt (29; 42). Dann erst wird Blut in die Küvette aufgefangen und diese bis zu etwa 2/3 gefüllt. Die Verwerfungszeit soll dabei nicht länger als 3 Min. dauern. Sobald der erste Tropfen Blut in die Küvette fällt, wird die Stoppuhr in Gang gesetzt, um die Einfüllzeit, die 2 Min. nicht überschreiten soll, zu registrieren. Bei einer Doppel- oder Dreifachbestimmung ein und derselben Blutprobe ist es angebracht, für jede Küvette erneut eine weitere Stoppuhr zu betätigen, um Verwechslungen vorzubeugen.

6. Einsetzen der Küvetten:

Bei Mehrfachbestimmungen füllt man zweckmäßig zuerst alle Küvetten, um sie dann der Reihe nach in den Thrombelastographen einzusetzen. Durch Drehen am oberen Ende des jeweiligen Tubus wird der zugehörige Eintauchstift in den Küvetteninhalt gesenkt und mittels einer Tuberkulinspritze mit rechtwinklig gebogener Kanüle eventuell überstehendes Blut abgesaugt, bis der Tauchstift mit seinem oberen Rand gerade erkennbar wird.

7. Paraffinieren:

Um einen völligen Luftabschluß zu garantieren, überschichtet man die Oberfläche des Blutes bis zum Überlaufen mit Paraffinöl.

8. Öffnen der Abdeckklappen:

Für die bereits paraffinierte Küvette wird sofort die entsprechende Abdeckklappe geöffnet (Herunterdrücken eines der mit 1, 2, 3, bezifferten Hebel auf der rechten Seite neben dem Tubus) und gleichzeitig die dazugehörige, noch immer laufende Stoppuhr angehalten, womit die Einfüllzeit beendet ist. Von diesem Augenblick an wird der Gerinnungsvorgang fortlaufend auf dem Registrierpapier aufgezeichnet. Die Lichtzeiger auf der Mattscheibe werden sofort auf die angegebenen Nullpunkte gestellt, wodurch ein visuelles Beobachten der einzelnen Gerinnungsphasen ermöglicht wird.

9. Entwickeln der registrierten Kurve:

Nach Beendigung der Messung wird der belichtete Papierstreifen durch einen Messerhalter abgeschnitten und in der Dunkelkammer entwickelt.

Die Konstanz der Untersuchungsbedingungen ist für alle thrombelastographischen Messungen von großer Bedeutung, um reproduzierbare Werte zu erhalten.

Auswertung der thrombelastographischen Kurven

An den Thrombelastogrammen (TEG) interessierten vor allem die Reaktionszeit, die Gerinnselbildungszeit sowie die maximale Thrombuselastizität.

Weitere Berechnungen von Meßwerten sind bei Jürgens und Beller (23) zu finden.

Abbildung 2 (23) veranschaulicht die Auswertung der oben genannten Gerinnungsphasen.

Die Reaktionszeit (r) stellt diejenige Zeit dar, die von der Blutentnahme bis zur ersten nachweisbaren Viscositätszunahme, welche sich auf dem Registrierpapier als Verbreiterung der anfangs ungeteilten Kurvenschenkel auf 1 mm zeigt, verstreicht.

Da die Papierlaufgeschwindigkeit 2 mm/Min. beträgt, entspricht die Reaktionszeit in Minuten der Hälfte des in mm gemessenen Abstandes vom Kurvenbeginn bis zur Verbreiterung auf 1 mm zuzüglich der gestoppten Einfüllzeit (18).

Wie vorher bereits kurz erwähnt, rechnet man die Einfüllzeit vom Einfließen des ersten Bluttröpfens in die Küvette bis zum Öffnen der Abdeckklappen.

Die Gerinnselbildungszeit (k) erstreckt sich vom Ende der Reaktionszeit bis zum Auftreten einer Verbreiterung der Kurvenschenkel auf 20 mm. Auch in diesem Fall muß der Abstand in mm - wie bei der Ermittlung der Reaktionszeit - durch 2 dividiert werden, um den Wert der Gerinnselbildungszeit in Minuten zu erhalten.

Die maximale Thrombuselastizität (m_e) wird ermittelt, indem man die größte Amplitude der Kurve in mm mißt und den Wert (a) dann in folgende Formel (16) einsetzt:

$$e = \frac{100 \times a}{100 - a}$$

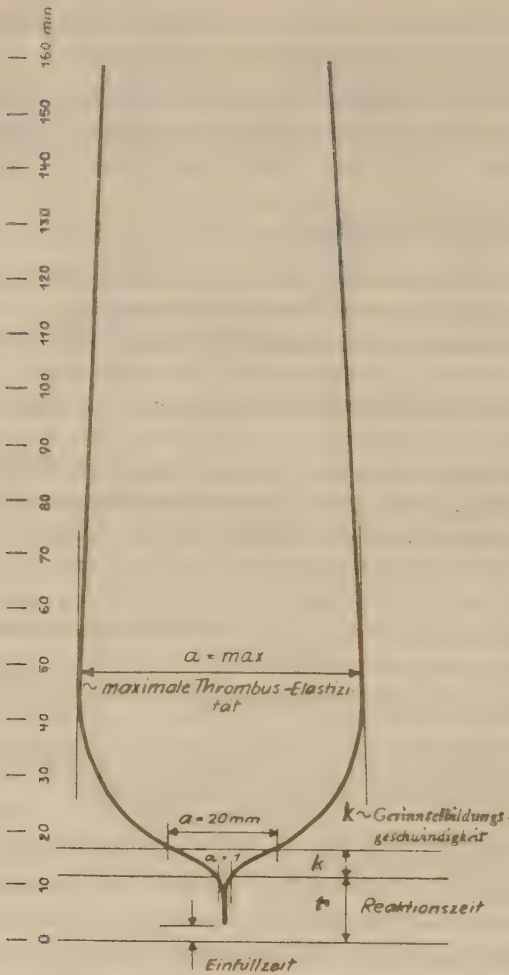


Abb. 2:

Unterteilung des TEG
(nach Hartert)

Normalwerte der
Pädiatrischen Poliklinik
München (38):

$r = 11 - 16 \text{ Min.}$

$k = 3 - 7 \text{ Min. } 30 \text{ Sek.}$

$m_e = 90 - 150$

Im Falle der maximalen Thrombuselastizität wird der e -Wert mit m_e bezeichnet. Man kann die Werte auch auf einer Tabelle ablesen.

Weitere Hinweise und Einzelheiten thrombelastographischer Untersuchungen sowie deren Fehlerquellen wurden von Suschke (38) beschrieben.

B) Ermittlung der Thromboplastinzeit nach Quick (Laboratoriumsmethode)

Prinzip

Citratplasma (3, 0% Natriumcitrat) wird mit Thromboplastinlösung (Roche) und Chlorcalciumlösung (1/40 m) versetzt und die Gerinnungszeit gemessen (19; 25; 30).

Ausführung

Mit einer 5 ml-Injektionsspritze, die genau 1 ml sterile Natriumcitratlösung enthält, wird Blut durch Venenpunktion entnommen und exakt bis zur 5 ml-Marke aufgezogen (Verdünnungsverhältnis 1:4). Nach Mischen des Spritzeninhaltes durch mehrmaliges Neigen der Spritze wird das Citratblut vorsichtig in ein Zentrifugierglas gefüllt und 5 Minuten bei 3.000 Touren zentrifugiert. Das Citratplasma wird anschließend abpipetiert. Davon gibt man 0,1 ml in ein Reagenzglas von 13 mm Weite und ca. 80 mm Länge und stellt dieses 1 Minute lang in das Wasserbad mit Rührwerk bei 37°C. Nun fügt man zu dem erwärmten Plasma mittels einer Tuberkulinspritze 0,2 ml der angesetzten Thromboplastin-Chlorcalcium-Lösung (0,1 ml Thromboplastinlösung + 0,1 ml Chlorcalcium-Lösung), die bereits 20 Minuten ebenfalls auf 37°C erwärmt wurde, hinzu. Sobald der letzte Tropfen dieser Lösung ausgeflossen ist, wird die Stoppuhr in Gang gesetzt. Nun führt man 1-2 mal pro Sekunde eine ausgeglühte, erkaltete Platindrahtöse durch das Gemisch. Im Augenblick, da der erste Fibrinfaden an der Öse hängen bleibt, wird die Stoppuhr angehalten. Die abgelesene Zeit wird als Thromboplastinzeit bezeichnet.

Der Versuch muß bei konstanter Temperatur (Wasserbad von 37°C) durchgeführt werden.

Auch Spritzen und Pipetten sowie Reagenzien etc. müssen entsprechend vorgewärmt sein, da die Reaktionsergebnisse deutlich von Temperatureinflüssen abhängig sind.

Auswertung der Thromboplastinzeit

Die ermittelte Thromboplastinzeit wird nun in Prozent der Norm umgewandelt. Man fertigt sich dazu auf folgende Weise eine Eichkurve an, die ausschließlich für die jeweils gebräuchliche Methode sowie für die verwendeten Reagenzien gilt.

Es wird folgende Verdünnungsreihe hergestellt, indem 10 Reagenzgläschen mit einer entsprechenden Mischung von Citratplasma und physiologischer Kochsalz-

lösung beschickt und jeweils die Thromboplastinzeit nach der bereits beschriebenen Methode bestimmt werden:

I.	1 ml Citratplasma +	0 ml phys. NaCl-Lösung	= 100 ‰ (Plasma-
II.	0,9 ml	" + 0,1 ml "	" = 90 ‰ Konz. in ‰
III.	0,8 ml	" + 0,2 ml "	" = 80 ‰ d. Norm)
IV.	0,7 ml	" + 0,3 ml "	" = 70 ‰
V.	0,6 ml	" + 0,4 ml "	" = 60 ‰
VI.	0,5 ml	" + 0,5 ml "	" = 50 ‰
VII.	0,4 ml	" + 0,6 ml "	" = 40 ‰
VIII.	0,3 ml	" + 0,7 ml "	" = 30 ‰
IX.	0,2 ml	" + 0,8 ml "	" = 20 ‰
X.	0,1 ml	" + 0,9 ml "	" = 10 ‰.

Die erhaltenen Werte werden in ein Koordinatenkreuz eingetragen, auf dessen Ordinate man die Sekundenwerte der Thromboplastinzeit abträgt, während die ‰-Normalplasmakonzentrationen die Abszisse bilden. An dieser Eichkurve (Abb. 3) kann an Hand der gemessenen Thromboplastinzeit die entsprechende Normalplasmaverdünnung abgelesen und als ‰-Quickwert angegeben werden.

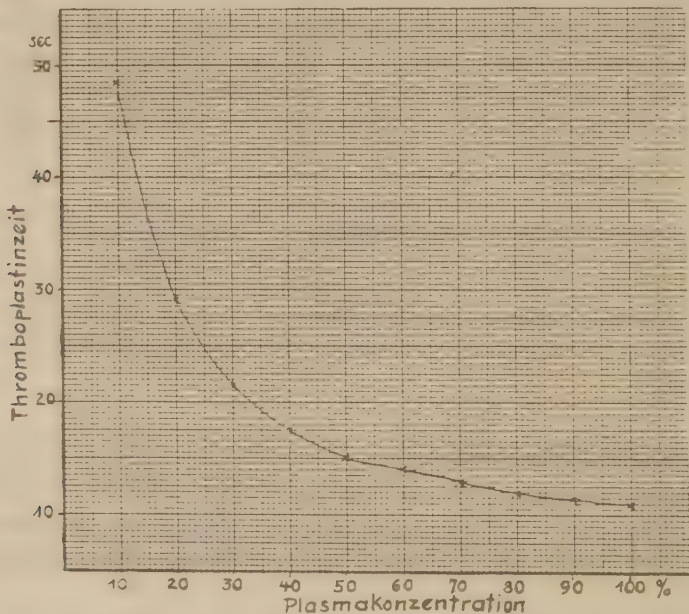


Abb. 3): Standard-Verdünnungskurve zur Umwandlung der Thromboplastinzeit in ‰-Quickwert

C) THROMBOCYTENZÄHLUNG

Die Thrombocytenanzahl wurde mittels der indirekten Zählmethode nach Kocher-Fonio (14; 23) bestimmt.

Prinzip

Die Zählung erfolgt aus dem Kapillarblut. Das Blut wird auf einen Objektträger ausgestrichen, gefärbt und dann die Anzahl der Thrombocyten im Verhältnis zu der Erythrocytenzahl berechnet.

Ausführung

Auf die mit Äther gut gereinigte Fingerbeere bringt man 1 Tropfen sterile 14 %-ige Magnesiumsulfatlösung. Durch diesen Tropfen wird mit dem Schnepfer so eingestochen, daß nur eine kleine Blutmenge in den Magnesiumsulfattropfen fließt (etwa 2:10). Von diesem Gemisch werden mehrere dünne Ausstriche auf sorgfältig entfetteten Objektträgern angefertigt. Der luftgetrocknete Ausstrich wird in üblicher Weise nach May-Grünwald-Giemsa gefärbt, die Giemsa-Nachfärbung jedoch auf 60 Minuten verlängert.

Auszählung

Man zählt mit dem Oelimmersionsobjektiv die in einem Gesichtsfeld auftretenden Erythrocyten und gleichzeitig vorhandenen Thrombocyten. Insgesamt sollen mindestens 1.000 Erythrocyten ausgezählt werden.

Die dabei registrierten Blutplättchen ergeben die relative Thrombocytenanzahl. Multipliziert man diese mit der Erythrocytenanzahl/mm³, die nach der üblichen Methode (Neubauer Zählkammer) ermittelt wurde, so erhält man die absolute Thrombocytenzahl/mm³.

Zahlenbeispiel

Gegeben:

45 Thrombocyten/1.000 Erythrocyten
5.000.000 Gesamter Erythrocytenzahl

Gesucht:

Absolute Thrombocytenzahl/mm³ (x).

$$\frac{45}{1.000} = \frac{x}{5.000.000} ; x = 225.000$$

Als Normalwerte gelten 200.000 - 300.000 Thrombocyten in 1 mm³ Blut. In der Literatur werden teilweise unterschiedliche Normalwerte angegeben. Diese Unterschiede erklären sich hauptsächlich aus der starken Labilität der Plättchen, wodurch sich bei technisch verschiedenen Verfahren zwangsläufig Zählendifferenzen ergeben. Darüber hinaus treten physiologische Schwankungen bei Nahrungsaufnahme, starker Muskelarbeit und Menstruation auf. Auch tagesperiodische Schwankungen der Thrombocytenanzahl wurden beobachtet.

D) Bestimmung der subaqualen Blutungszeit (19; 23)

Als Blutungszeit ist die Zeit definiert, die vergeht, bis die durch eine künstlich gesetzte Verletzung hervorgerufene Blutung vollkommen aufhört. Der kapillare Blutstillungsvorgang wird hierbei durch Gefäßkontraktion, lokale Thrombusbildung sowie spezifische Endothel-Plasmaeigenschaften bedingt.

Die Ausführung der Bestimmung erfolgte nach der Methode von Duke (6). Mit einem Schnepper wird in die mit Alkohol gereinigte Fingerkuppe eine kleine Wunde von 3 mm Tiefe gesetzt. Gleichzeitig bringt man eine Stoppuhr in Gang, um diejenige Zeit festzustellen, in der die Blutung zum Stehen kommt. Um die Methode noch genauer zu gestalten, läßt man den blutenden Finger in ein Becherglas mit Wasser (20°C) hängen. Dadurch wird deutlich sichtbar, wie das Blut fadenförmig nach unten sedimentiert und der Faden plötzlich abreißt. In diesem Moment wird die Stoppuhr angehalten, denn jetzt ist die Blutung zum Stillstand gekommen.

Die normale Blutungszeit beträgt 1-3 Minuten. Verlängerungen zeigen sich bei hämorrhagischen Diathesen und Thrombopathien.

VII. ERGEBNISSE

Von diesen 40 Kindern, bei denen nach Ausschluß einer endokrinen Aetiologie der Fettsucht mit der Behandlung begonnen wurde, mußten 3 nach vier Wochen wegen Uneinsichtigkeit entweder der Kinder oder der Eltern aus der Behandlung entlassen werden. Die Gewichtsabnahme der übrigen 37 Kinder ist in Abbildung 4 und Tabelle III wiedergegeben.

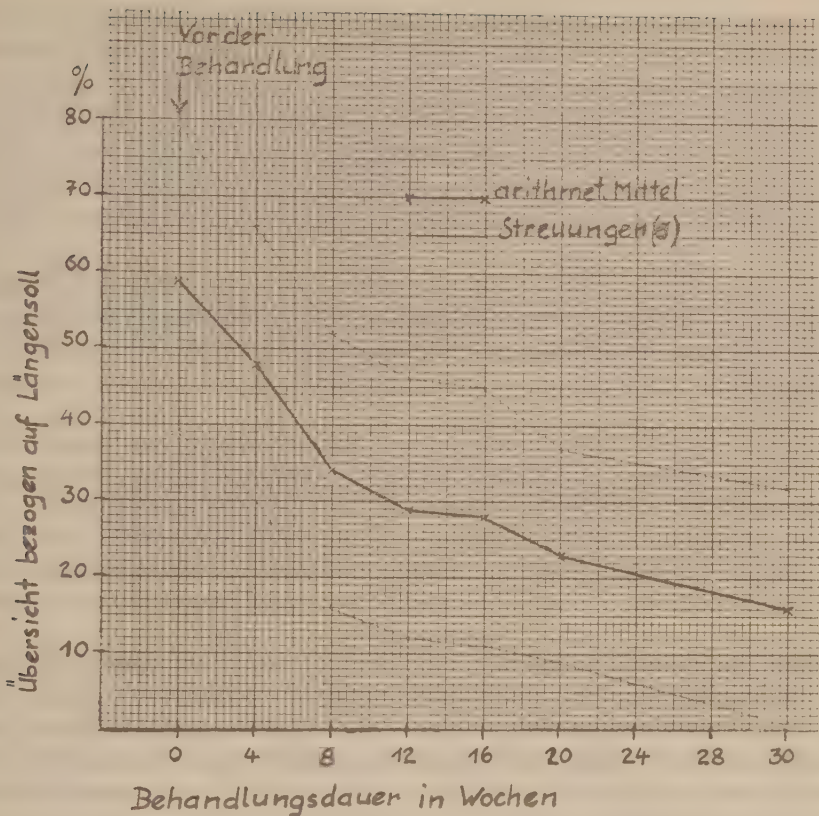


Abb. 4): Gewichtsminderung bei der kombinierten Behandlung übergewichtiger Kinder mit kalorienarmer Diät und einem Appetithemmer

Wie Abbildung 4) erkennen läßt, konnte nach der von Vogt (40) angegebenen Therapie das Übergewicht der adipösen Patienten kontinuierlich reduziert werden. Der größte Behandlungserfolg zeigte sich dabei in den ersten 12 Wochen. Das Übergewicht der Kinder ging in dieser Zeit von durchschnittlich $58,5\% \pm 19,8\%$ auf $28,6\% \pm 16,8\%$ zurück. Dabei entfiel die maximale Gewichtsabnahme in die ersten 4 Behandlungswochen. Auch nach der 12. Therapiewoche nahm das Übergewicht zwar langsamer, aber dennoch kontinuierlich ab.

Wie aus der Tabelle III ersichtlich ist, ging jedoch auch die Zahl der behandelten Patienten bis zur 8. Behandlungswoche auf 33 und bis zur 16. Behandlungswoche auf 12 zurück. Diese restlichen 12 Kinder wurden bis zur 30. Woche und teilweise auch noch länger weiterbehandelt. Es handelt sich bei ihnen um besonders adipöse Kinder mit einem Übergewicht von mehr als 60 %. Daraus ergibt sich, daß die durchschnittlichen Übergewichte jenseits der 8. Behandlungswoche unter Berücksichtigung des Gesamtkollektivs relativ zu hoch angegeben wurden.

Die meisten Patienten hatten schon vor der 30. Therapiewoche ihr Normalgewicht erreicht und wurden dann aus der Behandlung in die Nachkontrolle entlassen. Hierin liegt auch der allmähliche Rückgang in der Anzahl der behandelten Patienten begründet.

Aus Tabelle III geht ferner hervor, daß sich für die Reduktion des Übergewichtes in den ersten 4 Behandlungswochen eine Zufallswahrscheinlichkeit von $p < 0,0025$ fand, was nach statistischer Sprachregelung einer gut gesicherten Differenz entspricht. Da von der 4. Behandlungswoche an die Gewichtsabnahmen relativ kleiner waren, wurden nicht mehr benachbarte Abschnitte miteinander verglichen, sondern die Differenz von der 4. bis zur 16. Behandlungswoche auf ihre Signifikanz geprüft. Auch für diese Abnahme des Übergewichtes um 12,5 % errechnet sich eine Zufallswahrscheinlichkeit von $p = 0,01$, die auf eine ebenfalls gesicherte Differenz schließen läßt. Auch bei der Differenz von der 16. bis zur 30. Behandlungswoche handelt es sich entsprechend der Zufallswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ um eine schwach gesicherte Reduktion des Übergewichtes von 12,6 %. Die Differenzen zwischen den mittleren Gewichten im Therapieverlauf sind daher nicht zufallsbedingt.

Tabelle IV gibt die praktische Erfahrung wieder, daß die Gewichtsreduktion zu Beginn einer Behandlung am größten ist, was auch Stehr und Rutenfranz (37) festgestellt haben. Da die Gewichtsabnahmen bei hohem Übergewicht besonders deutlich werden, sind in dieser Tabelle nur jene 17 Patienten aufgeführt, deren Übergewicht vor Therapiebeginn mehr als 50 % betragen hatte. 12 dieser Kinder hatten sogar ein durchschnittliches Übergewicht von mehr als 60 %.

Tabelle V gibt Aufschluß über das Auftreten einer verstärkten Neigung zur subcutanen Hämatombildung - unterteilt nach Häufigkeit und Zeitpunkt des Auftretens. Nach dem Zeitpunkt des Auftretens können die Patienten in 3 Gruppen unterteilt werden (die Häufigkeit war gleichmäßig auf beide Geschlechter verteilt):

Gruppe A): Auftreten der Hämatome vor Therapiebeginn bei maximalem Übergewicht

Bei 14 Patienten (35 %) traten die subcutanen Hämatome bereits vor Therapiebeginn auf. Von diesen 14 Kindern zeigten 3 auch während der Therapie ein Fortbestehen der Neigung zu Hautblutungen. Ein Patient, der anfangs stark übergewichtig war und durch die Behandlung auf das Normalgewicht reduziert wurde, wies auch in diesem Zustand ubiquitär verteilte Hämatome in der Größe eines Fünfpfennigstückes auf. Hierbei handelte es sich allerdings um einen Buben mit leidenschaftlicher Rauflust. In den übrigen Fällen verminderte sich die Neigung zur Hämatombildung während der Behandlung - vor allem aber nach dem ersten wesentlichen Absinken des Übergewichtes. Die Patienten selbst bemerkten schon nach dem ersten Behandlungsmonat, daß sie nicht mehr so leicht "blaue Flecken" bekamen.

Gruppe B): Erstmaliges gehäuftes Auftreten von Hämatomen während des Therapieverlaufes

Die während dieses Zeitintervalles auftretenden Hämatome gaben Anlaß zur Themastellung dieser Arbeit.

Von den 40 Patienten, die behandelt und untersucht wurden, zeigten 12 (30 %) im Laufe der Behandlung eine deutliche Neigung zur subcutanen Hämatombildung. Allerdings konnten diese Beschwerden nur vorübergehend bemerkt werden. Sie verloren sich im allgemeinen gegen Ende der Behandlung. Die Hämatome traten hauptsächlich an Oberschenkel, Wade, Ober- oder Unterarm auf, also an Körperteilen mit reichlichem Fettpolster. Die Größe der Hämatome schwankte zwischen der eines Fünfpfennigstückes und Handtellergröße. Symmetrisches Auftreten der Blutungen sowie Petechien oder Ekchymosen wurden in keinem Fall beobachtet. Bei 5 dieser Kinder klang die Neigung erst nach Beendigung der Therapie ab.

Gruppe C): Keine auffallende Neigung zu Hämatomen

Bei 14 Patienten (35 %) wurden keine Hämatome beobachtet. Auch bei den Kontrolluntersuchungen waren sie frei von derartigen Hauterscheinungen. Bei einer Patientin konnten keine weiteren Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden, da die Therapie nach den ersten 4 Behandlungswochen wegen Uneinsichtigkeit der Eltern abgebrochen werden mußte.

Sämtliche Kinder wurden in einem Zeitraum von 12 - 30 Wochen nachuntersucht. Hierbei zeigte sich, daß sie das dem Längensoll entsprechende Normgewicht beibehalten haben und keine erneute Neigung zur subcutanen Hämatombildung mehr aufwiesen.

Tabelle VI enthält die einzelnen Auswertungen der Thrombelastogramme (TEG). 13 der 40 Patienten konnten wir regelmäßig alle 4 Wochen untersuchen. Andere kamen oft erst nach 8 Wochen zur Kontrolle, da nur ein geringer Prozentsatz der Patienten in München oder der näheren Umgebung wohnt, die übrigen aber leben in Bayern verstreut. Erschwerte Anfahrten im Winter sowie Schulausfälle und Unkosten führten somit bei 29 Kindern zu unregelmäßigen Untersuchungsabständen von 6 - 10 Wochen.

Bei den 40 behandelten Kindern wurden 111 thrombelastographische Messungen durchgeführt. In gleicher Häufigkeit wurden auch die übrigen gerinnungsphysiologischen Untersuchungen vorgenommen. Jedes Thrombelastogramm wurde als Doppelbestimmung ausgeführt. Die angegebenen Werte entsprechen jeweils dem Mittelwert aus beiden Untersuchungen. Wie eine Durchsicht der Tabelle IV zeigt, wurden auch bei starker Hämatomneigung keine pathologischen Werte bei den gerinnungsphysiologischen Untersuchungen ermittelt. Eine Störung des Gerinnungssystems scheint damit ausgeschlossen. Insbesondere scheint die Neigung zur Hämatombildung keine hämorrhagische Diathese plasmatischer sowie thrombocytopenischer Genese zugrunde zu liegen.

Gerade die Thrombelastographie ermöglicht sowohl die Feststellung als auch die Differentialdiagnose der hämorrhagischen Diathesen. Gerinnungsstörungen plasmatischer Genese lassen in jedem Fall im TEG eine deutlich verlängerte Reaktionszeit (r) erkennen. Im Falle einer Fibrinbildungsstörung werden darüber hinaus keine normalen m_e -Werte erreicht (16). Thrombopathien, sowohl solche mit normaler Plättchenzahl als auch jene mit verminderter Thrombocytenanzahl, weisen eine Verminderung der maximalen Thrombuselastizität (m_e) auf.

Die Tabellen VII, VIII, IX enthalten die Ergebnisse der Bestimmungen von Thromboplastinzeit, Thrombocytenzahl und subaqualer Blutungszeit, die jedesmal gleichzeitig mit der Thrombelastographie durchgeführt wurden. Wie aus den Tabellen zu entnehmen ist, liegen alle Werte im Normbereich. Es läßt sich aus ihnen kein Hinweis auf eine Blutgerinnungsstörung entnehmen. Die statistische Überprüfung der gefundenen Werte ergibt, daß es sich um keine signifikanten Differenzen handelt. Sowohl bei den Kindern mit Hämatomen, als auch bei den übrigen Patienten ergaben sich für die Mittelwertsdifferenzen, die wiederum mit Hilfe der t -Funktion überprüft wurden, stets Zufallswahrscheinlichkeiten von $p \geq 0,05$, was nach statistischer Sprachregelung gegen eine Signifikanz der Differenzen spricht. Sämtliche Schwankungen der Werte liegen demnach im Bereich der Zufallswahrscheinlichkeit.

VIII. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Übereinstimmend mit den Untersuchungen von Stehr und Rutenfranz (37) lassen auch diese Untersuchungen erkennen, daß alle behandelten adipösen Kinder kontinuierlich an Gewicht verloren. Die angewandte Behandlungsmethode hat sich auch an diesem Patientenkreis bewährt. Die durchschnittliche Behandlungszeit beträgt 12 Wochen, wobei eine Gewichtsreduktion von 30 % des Ausgangsgewichtes erfolgte.

Im Hinblick auf die Aetiologie der bei insgesamt 26 Patienten (65 %) aufgetretenen Hämatome ist festzustellen, daß eine nachweisbare Gerinnungsstörung ausgeschlossen werden konnte. Es ist wahrscheinlich, daß es sich hierbei um Diapedesisblutungen handelt, da das Blut ohne sichtbare äußere Verletzung der Gefäßwand in das Interstitium austritt. Dies kann eine Folge mechanischer Gewalteinwirkung sein oder es liegen Schädigungen der Gefäßwände vor. Wie schon erwähnt, wiesen jedoch die Patienten keine weiteren Anzeichen einer Neigung zu Diapedesen wie Ekchymosen, Petechien oder symmetrischen Blutungen an abhängigen Partien auf. Somit kann eine endogene Gefäßschädigung als unwahrscheinlich ausgeschlossen werden.

Es erhebt sich die Frage, ob Chlorphentermin auf das Gefäßsystem eine toxische Wirkung besitzt und Diapedesisblutungen auslösen kann. Aus der Literatur (11) ist zu entnehmen, daß nur bei Überdosierung toxische Effekte beobachtet wurden, die sich aber auf verstärkte zentrale, cardio-vasculäre und intestinale Nebenwirkungen beschränkten. Bei einer Verabreichung des Chlorphentermins von 3 x 25 mg/die ist eine toxische Wirkung nahezu ausgeschlossen, zumal die Toxizität dieses Amphetaminderivates ohnehin äußerst gering ist (24; 26). In der Literatur sind toxische Schädigungen von Chlorphentermin bisher nicht angegeben. Eine toxische Schädigung der Gefäßwände durch Verabreichung dieses Appetitzüglers muß demnach ebenfalls als sehr unwahrscheinlich angesehen werden.

Interessant ist die Beobachtung von Buding (4), der bei schwer Hungernden häufigere Blutungsbereitschaften feststellte und darin eventuell eine Folge von nicht entgifteten Produkten des Intermediärstoffwechsels sieht. Auch bei diesen Personen waren Thrombocytenzahl und Blutungszeit normal. Allerdings handelte es sich um dystrophische, alte Patienten mit Blutungen in Form von symmetrisch angeordneten Petechien und Ekchymosen.

Im übrigen ist auffallend, daß in der Literatur bislang eine Häufung von Hämatomen vor oder während der Behandlung Fettsüchtiger nicht angegeben worden ist, obwohl eine Umfrage im Kollegenkreise ergab, daß von ihnen in der Sprechstunde dieses Phänomen ebenfalls häufiger beobachtet worden ist.

Entgegen der üblichen Auffassung scheint es erwiesen zu sein, daß Fettgewebe gut durchblutet ist und sogar zahlreichere Blutgefäße hat, als Muskelgewebe (10). Da aber das Fettgewebe insgesamt wenig Stützsubstanz aufweist, ist eine Zerreißung der zahlreich vorhandenen Kapillaren auch bei einem nur geringfügigen Trauma leichter möglich als bei Geweben mit fester Stützsubstanz. Diese anatomische Beschaffenheit des Fettgewebes würde die auffallende Neigung zur Bildung subcutaner Hämatome bei denjenigen Kindern erklären, die bereits vor Therapiebeginn eine Blutungsneigung erkennen lassen. Verständlich wird dieser Effekt durch die Tatsache, daß adipöse Kinder in ihrer körperlichen Beweglichkeit behindert sind und darum häufiger Traumen erleiden. Die Gewöhnung an diesen Zustand erklärt die gehäufte Einwirkung von Traumen, ohne daß die Kinder sich dieser bewußt werden. Sie werden daher auch in der Anamnese nicht angegeben.

Bei denjenigen Kindern, die erst nach Einsetzen der Gewichtsabnahme eine auffallende Neigung zur Bildung von subcutanen Hämatomen zeigten, kann umgekehrt angenommen werden, daß die Kapillaren durch den Schwund des umgebenden und zugleich schützenden Fettgewebes vulnerabler geworden sind. Diese Hypothese wird durch die Beobachtung gestützt, daß in der überwiegenden Anzahl der Fälle die Blutungsneigung in der ersten Periode mit stärkerer Gewichtsabnahme auftritt. Mit zunehmender Normalisierung der innergeweblichen Verhältnisse geht die Anfälligkeit gegenüber der Bildung subcutaner Hämatome zurück.

Eine weitere Stütze erfährt diese Hypothese in der Beobachtung, daß nach Abschluß der Therapie und nach Erreichen des Normgewichtes eine über das Maß hinausgehende Neigung zu subcutanen Blutungen nicht beobachtet wurde.

IX. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden 40 Kinder mit einem durchschnittlichen Übergewicht von $58,6\% \pm 19,8\%$ mit einer kombinierten Behandlungsmethode durch Verabreichung einer 900 Kalorien-Diät, dem Appetitzügler Chlorphentermin (Avicol®) sowie unter strenger ärztlicher Anleitung auf ihr Normgewicht zurückgeführt. Bei 26 Patienten (65%) wurde entweder vor oder während der Therapie eine auffallende Neigung zur Bildung subcutaner Hämatome festgestellt. Zur Aufklärung dieser Blutungsneigung wurden bei allen Patienten regelmäßige Untersuchungen des Blutgerinnungssystems mit Hilfe der Thrombelastographie, Thromboplastinzeit, Bestimmung der Thrombocytenanzahl und der subaqualen Blutungszeit durchgeführt. Eine Störung im Gerinnungssystem konnte damit nicht nachgewiesen wer-

den. Die beobachtete Neigung zur Hämatombildung wird daher als Folge einer besonderen Vulnerabilität des Gefäßsystems im überdimensionalen oder schrumpfenden Fettgewebe diskutiert.

X. TABELLEN

Tabelle I (40):Diätvorschrift für Adipositas: 900 Kaloriendiät

1. Frühstück:

200 g Magermilch, 30 g Grahambrot oder Pumpernickel, 20 g Magerkäse oder 5 g Marmelade.

2. Frühstück:

100 g Stein- oder Kernobst bzw. 150 g Beerenobst ohne Zucker.

Mittagessen:

100 g gekochtes oder gegrilltes Magerfleisch oder 2 gekochte Eier; dazu 100 g Salat mit Zitrone ohne Öl angemacht oder 100 g geriebene Karotten; dazu 250 g in Fleischbrühe, aber ohne Fett gedämpftes Gemüse. 100 g Obst roh oder ohne Zucker gekocht und mit Süßstoff gesüßt.

Oder:

200 g Schellfisch oder Kabeljau oder Schleie gekocht ohne Fett, dazu 50 g gekochte Kartoffeln ohne Salz und Fett; dazu 100 g Salat mit etwas Zitronensaft ohne Öl zubereitet. 200 g rohes oder ohne Zucker gekochtes und mit Süßstoff gesüßtes Obst.

Nachmittags:

100 g rohes Obst.

Abendessen:

50 g magere Wurst oder 50 g mageren rohen Schinken oder 2 gekochte Eier; dazu 100 g Salat mit Zitrone ohne Öl zubereitet oder 100 g Radieschen oder 150 g Tomaten, dazu 30 g Grahambrot.

Oder:

50 g magerer kalter Braten oder 50 g Magerkäse oder Magertopfen; dazu 200 g Tomaten roh oder 200 g Spargel gekocht ohne Butter und Öl; dazu 30 g Pumpernickel.

1.100 - 1.200 Kaloriendiät

1. Frühstück:

200 g Magermilch, 50 g Grahambrot oder Pumpernickel oder Kommißbrot, 20 g Magerkäse.

2. Frühstück:

100 g rohes Obst.

Mittagessen:

100 g gegrilltes oder gekochtes Magerfleisch oder 2 gekochte Eier; dazu 300 g Spinat, der in 5 g Butter gedünstet wird. Statt Spinat 250 g Weißkraut oder Wirsing oder Rotkraut, ebenfalls in 5 g Butter gedünstet; dazu 50 g gekochte, ungesalzene Kartoffeln oder 50 g Teigwaren, nur gekocht ohne Fett oder 50 g gekochten und gestürzten Wasserreis.

Oder:

100 g Kalbshirn gekocht, mit etwas Zitrone abgeträufelt, Kartoffelbrei aus etwa 50 g gekochten Kartoffeln mit Magermilch angemacht, 200 g Salat mit Zitrone und 5 g Öl zubereitet. 100 g rohes oder ungezuckertes, gekochtes Obst.

Nachmittags:

100 g rohes Obst.

Abendessen:

Bircher-Berner-Müsli (40).

Oder: 2 gekochte Eier, 200 g Tomaten oder 200 g gekochten Spargel oder 200 g Radieschen oder 200 g mit Zitronensaft angemachten Salat, 50 g Grahambrot, 25 g Magerkäse.

Oder: 50 g Makkaroni in Wasser gekocht; dazu Rührei aus 2 Eiern in 5 g Butter; dazu 100 g Salat, nur mit Zitrone ohne Öl zubereitet.

Tabelle II (36):Richtlinien einer Schondiät ohne kalorische BegrenzungKeine Süßigkeiten:

Schokolade, Pralinen, Bonbons, Eis, Kuchen.

Ausnahme:

Sonntags 1 Stück Obstkuchen, täglich ein Kaugummi.

Wenig Stärkeprodukte:

Kartoffeln, Brot, Nudeln, Spätzle, Reis.

Keine nahrhaften oder süßen Getränke:

Kakao, Kaba, Milch, CocaCola, süßer Sprudel.

Mäßig Fett:

Brote dünn streichen;

mit Koch- und Backfett "wie im Krieg" sparen;

magere (teure) Wurst- und Fleischwaren;

magere (billige) Käsesorten.

Reichlich Eiweiß:

Eier, Fleisch, Wurst, Quark, Käse, Joghurt.

Reichlich Salate und Gemüse:

Normale Obstmengen, vorzugsweise Äpfel, Apfelsinen, Birnen;

keine Bananen, keine Feigen;

Statt Zucker Süßstoff.

Statt Mehl zum Eindicken Nestargel nehmen.

Tabelle III

Prozentuales Übergewicht bezogen auf das dem Längenalter entsprechende Sollgewicht vor und während einer Behandlung mit kalorienarmer Diät und Chlorphentermin

(Prüfung der Mittelwertsdifferenz mit Hilfe der t-Funktion)

Untersuchungstermin	AM	$\bar{G}$	n	Differenz
Vor Behandlung	58,6	19,8	40	17,8 (t = 3,3)
nach 4 Wochen	40,8	18,4	33	
nach 8 Wochen	34,2	17,9	31	12,5 (t = 2,4)
nach 12 Wochen	28,6	16,8	29	
nach 16 Wochen	28,3	17,1	12	
nach 20 Wochen	23,2	14,1	11	12,6 (t = 1,9)
nach 30 Wochen	15,7	15,6	12	

Tabelle IV

Überblick über die prozentuale Gewichtsabnahme adipöser Kinder mit einem durchschnittlichen Übergewicht von mehr als 50 % des Normalgewichtes

Behandl. Wochen	<u>Fall 2</u> Gew. Diff.	<u>Fall 5</u> Gew. Diff.	<u>Fall 7</u> Gew. Diff.	<u>Fall 8</u> Gew. Diff.
0	62,1 22,5	86,8 9,2	57,8 20,4	72,5 18,6
4	39,6 12,5	77,6 6,6	37,4 -, -	53,9 -, -
8	27,1 2,7	71,0 4,6	-, - -, -	-, - -, -
12	24,4	66,4	34,8	39,8
	<u>Fall 11</u>	<u>Fall 19</u>	<u>Fall 20</u>	<u>Fall 21</u>
0	66,4 16,4	100,4 10,4	81,6 22,1	100,3 19,8
4	50,0 10,3	90,0 9,0	59,5 -, -	80,5 12,5
8	39,7 4,7	81,0 4,4	-, - -, -	68,0 -, -
12	35,0	76,6	42,0	-, -

Fortsetzung Tabelle IV

Behandl. Wochen	<u>Fall 23</u> Gew. Diff.	<u>Fall 26</u> Gew. Diff.	<u>Fall 27</u> Gew. Diff.	<u>Fall 28</u> Gew. Diff.
0	65,5 21,9	51,0 19,7	60,0 26,6	65,4 22,1
4	43,6 2,6	31,3 6,2	33,4 11,0	43,5 13,1
8	41,0 -, -	25,1 9,4	22,4 2,5	30,4 1,8
12	-, -	15,7	19,9	28,6
	<u>Fall 29</u>	<u>Fall 33</u>	<u>Fall 34</u>	<u>Fall 36</u>
0	66,0 11,9	67,0 18,5	51,5 9,8	55,5 18,4
4	54,1 9,1	49,5 4,8	41,7 7,5	37,1 7,7
8	45,0 5,0	44,7 3,5	34,2 7,8	29,4 3,2
12	40,0	41,2	26,6	26,2
	<u>Fall 39</u>			
0	53,5 22,5			
4	31,0 8,6			
8	22,4 11,9			
12	10,5			

Tabelle V

Zeitliches Auftreten der subcutanen Hämatome

Fall	vor Therapie	während der Therapie			
		4-6 Wo.	7-9 Wo.	10-12 Wo.	Langzeitkontr.
1	+	+	+	+	
2	-	+	+	-	
3	-	-	-	-	
4	-	-	+	-	
5	+	-	-	-	-
6	-	-	-	+	-
7	-	-	-	+	
8	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	
10	+	-	-	-	-
11	+	+	+	-	
12	+	-	-	-	-
13	+	-	-	-	-
14	+	+	+	+	
15	-	-	-	-	
16	-	-	Ø	Ø	
17	+	-	-	-	
18	+	+	-	-	
19	-	+	-	-	
20	-	-	-	+	
21	-	-	-	-	-
22	-	-	-	-	-
23	-	-	-	+	
24	-	Ø	Ø	Ø	
25	-	-	+	+	
26	-	+	-	-	
27	-	-	-	-	
28	-	-	-	-	
29	+	Ø	Ø	Ø	
30	-	-	-	-	-
31	+	-	-	-	
32	-	-	-	-	
33	-	+	-	-	
34	+	+	+	+	+
35	-	-	-	-	

Fortsetzung Tabelle V

Fall	vor Therapie	während der Therapie			
		4-6 Wo.	7-9 Wo.	10-12 Wo.	Langzeitkontr.
36	+	-	-	-	
37	-	+	+	-	
38	-	-	-	-	
39	-	+	-	-	-
40	+	-	-	-	

Zeichenerklärung zu obiger Tabelle:

- + Neigung zu subcutanen Hämatomen
- keine Neigung zu subcutanen Hämatomen
- ∅ keine Untersuchung

Tabelle VI

Tabellarische Wiedergabe der thrombelastographischen Meßwerte
(40 Patienten, 111 Messungen)

Name geboren	TEG	vor Therapiebeginn	Kontrolluntersuchg. während d. Therapie			
			4-6 Wo.	7-9 Wo.	10-12Wo.	16-30Wo.
A. Sylvia 10.2.59	r	14'29''	13'32''	13'32''	14'48''	
	k	6'15''	5'15''	6'15''	5'	
	m _e	144	150	130	147	
A. Werner 30.12.56	r	12'59''	13'34''	14'36''	14'34''	
	k	6'15''	6'	6'15''	7'30''	
	m _e	130	125	122	119	
B. Cornelia 6.6.54	r	11'30''	∅	12'15''	13'01''	
	k	6'30''	∅	5'30''	6'	
	m _e	144	∅	125	130	
B. Rudolf 22.7.52	r	15'36''	∅	15'24''	∅	
	k	7'05''	∅	7'15''	∅	
	m _e	115	∅	105	∅	
F. Christa 12.3.57	r	12'42''	∅	13'21''	∅	13'15''
	k	7'25''	∅	6'30''	∅	7'15''
	m _e	100	∅	92	∅	96
F. Ingrid 29.9.54	r	14'05''	∅	14'45''	12'53''	13'17''
	k	7'45''	∅	6'15''	5'	5'
	m _e	92	∅	106	96	108
F. Johann 7.2.56	r	14'52''	12'31''	∅	12'16''	
	k	7'30''	7'15''	∅	8'	
	m _e	122	100	∅	108	
F. Hilde 20.2.50	r	∅	∅	∅	13'32''	14'59''
	k	∅	∅	∅	5'30''	6'
	m _e	∅	∅	∅	113	127
F. Martin 17.1.55	r	∅	12'15''	∅	11'30''	
	k	∅	5'30''	∅	5'45''	
	m _e	∅	144	∅	144	

Fortsetzung Tabelle VI

Name geboren	TEG	vor Therapie- beginn	Kontrolluntersuchg. während d. Therapie			
			4-6 Wo.	7-9 Wo.	10-12Wo.	16-30Wo.
G. Bernd 27. 8. 53	r	12' 38''	13' 03''	12' 22''	Ø	14' 31''
	k	6' 15''	5' 30''	5' 45''	Ø	5' 45''
	m _e	104	102	102	Ø	106
G. Rainer 13. 7. 59	r	12' 23''	15' 34''	15' 21''	15' 15''	
	k	7' 45''	7'	7'	7' 30''	
	m _e	144	135	125	122	
H. Anne 3. 5. 55	r	12' 13''	Ø	13' 39''	Ø	11' 39''
	k	4' 30''	Ø	7'	Ø	4' 15''
	m _e	127	Ø	117	Ø	115
H. Christa 18. 1. 52	r	15' 22''	13' 45''	14' 12''	Ø	13' 03''
	k	7' 45''	7' 30''	6' 30''	Ø	6' 45''
	m _e	92	104	96	Ø	92
H. Erich 4. 6. 53	r	14' 02''	15' 35''	14' 27''	13' 33''	
	k	5' 45''	7'	5'	6' 15''	
	m _e	133	115	104	106	
H. Eva 21. 3. 54	r	15' 53''	Ø	Ø	15' 40''	
	k	7' 30''	Ø	Ø	8'	
	m _e	108	Ø	Ø	92	
J. Klaus 25. 11. 63	r	12' 30''	12' 45''	Ø	Ø	
	k	7'	6' 30''	Ø	Ø	
	m _e	122	135	Ø	Ø	
K. Christine 6. 3. 52	r	10' 55''	13' 08''	12' 46''	12' 15''	
	k	4' 45''	6' 30''	6' 15''	5' 30''	
	m _e	147	135	150	130	
K. Christa 4. 10. 55	r	13' 35''	15' 11''	13' 22''	14' 27''	
	k	5'	8'	6' 15''	5' 30''	
	m _e	133	100	92	122	
K. Siegfried 9. 1. 57	r	11' 47''	12' 06''	13' 01''	12' 52''	
	k	6' 15''	5' 45''	5' 30''	6'	
	m _e	133	110	119	125	

Fortsetzung Tabelle VI

Name geboren	TEG	vor The- rapiebe- ginn	Kontrolluntersuchg. während d. Therapie			
			4-6 Wo.	7-9 Wo.	10-12Wo.	16-30Wo.
K. Gregor 1.3.53	r	∅	14'35''	∅	15'08''	
	k	∅	5'30''	∅	7'	
	m _e	∅	96	∅	96	
L. Günter 11.11.50	r	∅	∅	∅	∅	13'21''
	k	∅	∅	∅	∅	5'45''
	m _e	∅	∅	∅	∅	122
L. Hans 31.10.57	r	15'55''	∅	13'41''	∅	14'17''
	k	6'45''	∅	6'30''	∅	7'
	m _e	100	∅	108	∅	119
M. Franz 31.3.55	r	12'15''	∅	∅	13'24''	
	k	5'	∅	∅	6'	
	m _e	104	∅	∅	108	
M. Herta 11.1.54	r	11'45''	∅	∅	∅	
	k	5'	∅	∅	∅	
	m _e	135	∅	∅	∅	
M. Vera 15.5.54	r	15'20''	12'59''	12'45''	13'35''	
	k	7'45''	6'30''	6'	6'45''	
	m _e	96	113	108	102	
N. Johannes 9.6.52	r	12'01''	11'49''	14'12''	12'34''	
	k	6'30''	6'	7'15''	6'30''	
	m _e	108	92	94	92	
P. Hans 3.11.55	r	12'26''	14'11''	∅	∅	
	k	6'15''	6'	∅	∅	
	m _e	108	96	∅	∅	
P. Gabriele 5.6.58	r	12'27''	12'34''	13'07''	14'23''	
	k	7'	8'	7'30''	6'30''	
	m _e	102	113	92	96	
R. Angelika 30.8.52	r	15'16''	∅	∅	∅	
	k	6'45''	∅	∅	∅	
	m _e	113	∅	∅	∅	

Fortsetzung Tabelle VI

Name geboren	TEG	vor The- rapiebe- ginn	Kontrolluntersuchg. während d. Therapie			
			4-6 Wo.	7-9 Wo.	10-12Wo.	16-30Wo.
R. Christian 13. 9. 52	r	Ø	Ø	Ø	Ø	13' 02''
	k	Ø	Ø	Ø	Ø	6'
	m _e	Ø	Ø	Ø	Ø	108
R. Lothar 15. 9. 53	r	12' 43''	Ø	13' 07''	Ø	
	k	7' 15''	Ø	7'	Ø	
	m _e	113	Ø	102	Ø	
R. Rosmarie 10. 6. 50	r	15' 58''	15' 04''	Ø	Ø	
	k	7' 15''	7' 45''	Ø	Ø	
	m _e	108	96	Ø	Ø	
R. Rudolf 18. 12. 53	r	Ø	11' 35''	Ø	12' 02''	
	k	Ø	4' 15''	Ø	4' 30''	
	m _e	Ø	133	Ø	135	
R. Willi 8. 6. 51	r	Ø	Ø	Ø	Ø	15' 36''
	k	Ø	Ø	Ø	Ø	6'
	m _e	Ø	Ø	Ø	Ø	108
S. Helmut 16. 2. 52	r	11' 34''	12' 46'''	12' 48''	13' 49''	
	k	5'	6'	5' 30''	6' 15''	
	m _e	127	96	100	92	
Sch. Herbert 10. 2. 54	r	11' 45''	Ø	Ø	Ø	
	k	5' 15''	Ø	Ø	Ø	
	m _c	108	Ø	Ø	Ø	
Sch. Inge 29. 10. 52	r	14' 36''	12' 22''	12' 27''	13' 16''	
	k	6'	5' 15''	4' 45''	5' 45''	
	m _e	110	100	100	92	
Sch. Robert 27. 9. 52	r	12' 35''	Ø	Ø	13' 06''	
	k	7' 30''	Ø	Ø	7'	
	m _e	92	Ø	Ø	113	
St. Karl 28. 5. 54	r	15' 35''	15' 15''	15' 09''	Ø	15' 01''
	k	5' 45''	6'	5' 15''	Ø	6'
	m _e	138	125	113	Ø	117
St. Erwin 19. 1. 53	r	12' 54''	Ø	13' 31''	Ø	
	k	6' 45''	Ø	5' 30''	Ø	
	m _e	113	Ø	108	Ø	

Tabelle VII

Übersicht über die Thromboplastinzeiten
in %-Quick während der Behandlungszeit

Fall	vor Thera- piebeginn	Kontrollwerte			Langzeit- kontrolle
		4-6 Wo.	7-9 Wo.	10-12 Wo.	
1	80	100	80	80	
2	80	80	80	80	
3	100	Ø	90	100	
4	75	Ø	90	Ø	
5	90	Ø	80	Ø	80
6	100	Ø	90	90	80
7	90	80	Ø	95	
8	Ø	Ø	Ø	75	85
9	Ø	65	Ø	80	
10	80	85	100	Ø	90
11	80	70	70	80	
12	80	Ø	65	Ø	90
13	85	60	75	Ø	95
14	70	80	80	95	
15	65	Ø	Ø	65	
16	80	90	Ø	Ø	
17	100	80	95	95	
18	100	80	100	95	
19	90	95	80	90	
20	Ø	80	Ø	90	
21	Ø	Ø	Ø	Ø	100
22	65	Ø	65	Ø	80
23	100	Ø	Ø	70	
24	70	Ø	Ø	Ø	
25	65	70	70	80	
26	70	80	80	80	
27	70	75	Ø	Ø	
28	70	75	90	95	
29	90	Ø	Ø	Ø	
30	Ø	Ø	Ø	Ø	90
31	60	Ø	80	Ø	
32	90	100	Ø	Ø	
33	Ø	85	Ø	75	
34	Ø	Ø	Ø	Ø	80
35	80	80	80	75	
36	75	Ø	Ø	Ø	
37	65	80	90	90	
38	80	Ø	Ø	80	
39	85	75	65	Ø	80
40	100	Ø	95	Ø	

Tabelle VIII

Kontrolle der Thrombocytenzahl während der Therapie

Fall	vor Thera- piebeginn	Kontrollwerte			Langzeit- kontrolle
		4-6 Wo.	7-9 Wo.	10-12 Wo.	
1	255.600	230.000	295.200	300.000	
2	197.780	193.300	235.600	224.000	
3	292.600	Ø	278.000	280.500	
4	237.605	Ø	278.000	Ø	
5	218.100	Ø	230.650	Ø	248.500
6	275.650	Ø	301.650	248.400	257.650
7	250.860	233.350	Ø	245.600	
8	Ø	Ø	Ø	195.850	190.080
9	Ø	473.300	Ø	315.200	
10	225.600	233.850	275.840	Ø	225.250
11	320.720	301.455	315.655	310.050	
12	303.500	Ø	294.880	Ø	224.800
13	280.000	296.740	290.000	Ø	245.600
14	218.000	227.400	278.400	265.000	
15	320.200	Ø	Ø	266.400	
16	325.475	298.580	Ø	Ø	
17	296.000	312.460	297.400	301.000	
18	298.000	240.000	260.000	275.500	
19	248.500	244.800	275.340	253.000	
20	Ø	212.400	Ø	250.000	
21	Ø	Ø	Ø	Ø	290.000
22	312.000	Ø	296.580	Ø	291.000
23	202.750	Ø	Ø	198.800	
24	295.800	301.255	Ø	Ø	
25	383.740	340.280	294.000	258.400	
26	330.900	434.720	375.560	310.650	
27	250.800	235.630	Ø	Ø	
28	276.000	235.630	296.500	310.000	
29	306.000	Ø	Ø	Ø	
30	Ø	Ø	Ø	Ø	236.200
31	296.340	Ø	275.200	Ø	
32	298.235	279.000	Ø	Ø	
33	Ø	230.800	Ø	254.400	
34	Ø	Ø	Ø	Ø	298.350
35	324.930	388.580	368.800	300.000	
36	193.200	Ø	Ø	Ø	
37	266.640	189.400	226.000	217.450	
38	301.155	Ø	Ø	219.240	
39	290.000	358.200	340.500	Ø	295.600
40	198.500	Ø	225.600	Ø	

Tabelle IX

Kontrollwerte der subaqualen Blutungszeit

Fall	vor Therapiebeginn	während der Behandlung			Langzeitkontrolle
		4-6 Wo.	7-9 Wo.	10-12 Wo.	
1	1'05''	1'15''	1'19''	1'02''	
2	2'18''	1'35''	1'09''	1'15''	
3	2'	Ø	1'40''	1'27''	
4	1'15''	Ø	1'27''	Ø	
5	2'35''	Ø	2'15''	Ø	1'47''
6	1'45''	Ø	2'	1'50''	1'43''
7	1'37''	1'15''	Ø	1'32''	
8	Ø	Ø	Ø	1'50''	2'35''
9	Ø	1'03''	Ø	1'17''	
10	3'	2'	1'15''	Ø	1'33''
11	3'10''	1'49''	2'02''	2'10''	
12	2'30''	Ø	2'15''	Ø	2'02''
13	2'05''	2'26''	2'20''	Ø	2'18''
14	1'40''	1'35''	1'10''	1'04''	
15	1'14''	Ø	Ø	1'19''	
16	1'22''	1'17''	Ø	Ø	
17	1'12''	1'37''	1'20''	1'45''	
18	2'	1'50''	1'14''	1'31''	
19	1'47''	2'	1'35''	1'42''	
20	Ø	1'30''	Ø	1'40''	
21	Ø	Ø	Ø	Ø	1'06''
22	1'18''	Ø	1'36''	Ø	1'25''
23	2'52''	Ø	Ø	1'50''	
24	1'30''	1'45''	Ø	Ø	
25	2'45''	2'20''	2'30''	2'20''	
26	1'45''	1'17''	1'20''	1'15''	
27	1'23''	1'30''	Ø	Ø	
28	1'21''	1'17''	2'	1'45''	
29	1'10''	Ø	Ø	Ø	
30	Ø	Ø	Ø	Ø	1'35''
31	2'57''	Ø	1'55''	Ø	
32	2'45''	2'22''	Ø	Ø	
33	Ø	1'37''	Ø	1'45''	
34	Ø	Ø	Ø	Ø	1'57''
35	1'13''	1'31''	1'50''	1'15''	
36	2'13''	Ø	Ø	Ø	
37	1'36''	1'45''	1'48''	1'31''	
38	2'07''	Ø	Ø	2'20''	
39	1'05''	2'10''	1'47''	Ø	1'30''
40	1'35''	Ø	1'30''	Ø	

XI. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABRAHAM, S. and M. NORDSIECK:
Relationship of excess weight in children and adults.
Publ. Health Rep. 75, 263 (1960).
2. BERNHARDT, H.:
Fettleibigkeit.
Enke, Stuttgart (1955).
3. BÖRJESON, M.:
Overweight children.
Acta paediatr. Suppl. 132 (1962).
4. BUDING, A.:
Symmetrische Hautblutungen bei Unterernährung.
Ärztl. Wschr. 342 (1946).
5. CASS, L. J.:
Evaluation of appetit suppressants.
Ann.Int. Med. 51, 1295 (1959).
6. DUKE, W. W.:
The pathogenesis of purpura haemorrhagica with especial Reference to the
part played by bloodplatelets.
Arch. Int. Med. 10, 447-469 (1912).
7. FAZEHAS, F.:
Current concepts in therapy: anorexigenic agents.
N. England J. Med. 264, 501 (1961).
8. FREYBERGER, H.:
Prinzipien der Appetitzügler-Medikation in der Allgemein-Praxis.
Ärztl. Praxis XV, 17 (1963/1).
9. GELVIN, E. P., T.H. McGavack and S. KENIGSBURG:
Observations on obesity: subjective impressions of 108 patients as to causes
of their obesity.
Amer.J.Digest.Dis. 20, 200-202 (1953).
10. GERSH, J. and M. A. STILL:
Blood vessels in fat tissue: relation to problems of gas exchange.
J. Exper. Med. 81, 219 (1945).
11. GOODMAN, L. S. and A. GILMAN:
The pharmacological Basis of Therapeutics.
The Maximilian Company (1965).

12. GYLYS, J. A., J. J. D. HART and M. R. WARREN:
Chlorphentermine Hydrochloride, p-chloro-a-dimethyl-phenyl amine hydrochloride, a New Anorexigenic Agent.
Fed. Proc. 20, 328 (1961/I).
13. HADORN, H. :
Behandlungsmöglichkeit der Fettsucht.
Schweiz. Med. Wschr. 84, 575-587 (1954).
14. HALLMANN, L. :
Klinische Chemie und Mikroskopie.
Thieme, Stuttgart (1958).
15. HARTERT, H. :
Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren.
Klin. Wschr. 26, 577 (1948).
16. HARTERT, H. :
Die Thrombelastographie in der Differentialdiagnose der hämorrhagischen Diathesen.
Schweiz. Med. Wschr. 79, 318 (1949).
17. HARTERT, H. :
Die Thrombelastographie.
Zschr. exper. Med. 189-203 (1951).
18. Firma HELBIG:
Gebrauchsanweisung zur Bedienung des Thrombelastographen.
19. HENNIG, N. :
Klinische Laboratoriumsdiagnostik.
Urban-Schwarzenberg, München-Berlin (1959).
20. HOLM, T., J. HUSS, R. KOPF, J. MOLLER-NIELSEN and P. V. PETERSEN:
Pharmacology of a Series of Nuclear Substituted Phenyl-tertiarybutyl-amines with Particular Reference to Anorexigenic and Central Stimulating Properties.
Acta pharmac. tox. (K' hvn) 17, 121 (1960).
21. HUBER, E. G. :
Zur Genese der kindlichen Fettsucht.
Wien. Med. Wschr. 111, 367 (1962).
22. JONES, H. E. :
A trial of diethylpropion in the treatment of childhood obesity.
Practitioner 188, 229 (1962).

23. JÜRGENS, J. und F. K. BELLER:
Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse.
Thieme, Stuttgart 301-310 (1959).
24. LITERATURÜBERSICHT:
Avicol® ein Appetitzügler.
Fortschr. Med. 80, 587-589 (1962/15).
25. MEDIZINISCHE POLIKLINIK MÜNCHEN:
Persönliche Mitteilung.
26. MUNE, O., A. E. PALLESEN, E. LUCOFEN:
Et nyt anoreksigent middel til Behandling of Adipositas.
Soertryk of Ugeskr. Laeger 122, 605 (1960).
27. NITSCH, K. und F. KARG:
Fettsucht im Kindesalter.
Med. u. Ernährung, 3, 199-204 (1962).
28. OPITZ, K. und A. LOESER:
Appetithemmende Substanzen.
Dtsch. Med. Wschr. 86, 373-377 (1961).
29. PETERSEN, H. und K. BREDDIN:
Über die Ausführung der Thrombelastographie bei klinischen Untersuchungen.
Klin. Wschr. 32 (1954).
30. FIRMA ROCHE:
Gebrauchsanweisung für die Verwendung der Thromboplastinlösung.
31. SACHTLEBEN, P.:
Über Silikonisieren von Kanülen.
Zbl. ges. Kinderhk. 66 (1958).
32. SCHREIER, K.:
Adipositas im Kindesalter.
Dtsch. Med. Wschr. 84, 1297 (1959).
33. SCHREIER, K. und J. SPRANGER:
Die kindliche Fettsucht im Lichte der neuesten Forschung.
Archiv Kinderhk., Beiheft 44 (1961).
34. SPRANGER, J.:
Neue Ergebnisse zur Therapie der Adipositas.
Fettsucht-Symposion London 29.3.1963.
Med. Welt 47, 2420-2422 (1963).

35. SPRANGER, J.:
Appetithemmer in der Behandlung der Fettsucht bei Kindern.
Münch. Med. Wschr. 105, 1336-1341 (1963).
36. SPRANGER, J.:
Therapie der kindlichen Fettsucht.
Pädiat. Praxis 3, 581-584 (1964).
37. STEHR, K. und J. RUTENFRANZ:
Zur Therapie der kindlichen Fettsucht.
Fortschr. Med. 82, 30-34 (1964).
38. SUSCHKE, H.J.:
Thrombelastographische Untersuchungen bei Kindern.
Med. Diss. München 1964.
39. TROPONWERKE:
Pharmacologische Daten des Chlorphentermins (Avicol[®]).
40. VOGT, D.:
Aus dem Lehrbuch der Kinderheilkunde von Keller W. und A. Wiskott,
105-109.
Thieme, Stuttgart (1961).
41. WAGNER, H.:
Die medikamentöse Behandlung der Fettsucht.
Med. u. Ernähr. 25-27 (1962).
42. WALTER, G. und E. VOLHARD:
Die Normalwerte der Thrombelastographie im Vollblut.
43. WEISSBECKER, L.:
Aus dem Lehrbuch der inneren Medizin von Heilmeyer, L. 1105-1111,
Springer Berlin, Göttingen, Heidelberg (1961).
44. ZÖLLNER, N.
Aus dem Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten von
Thannhauser, S.J. 57-76, Thieme, Stuttgart (1957).

NACHWORT

Dem damaligen Direktor der Pädiatrischen Poliklinik der Universität München, Herrn Professor Dr. med. G. Weber, sowie dem Kommissarischen Direktor, Herrn Professor Dr. med. D. Vogt, danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes im Labor der Klinik.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privat-Dozent Dr. med. K. Stehr für die Themenstellung sowie für die freundliche Beratung und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

L E B E N S L A U F

Ich, Anita-Gabriele Leiber, geborene Friemann, wurde am 8. September 1941 als Tochter des Arztes Dr. med. Heinrich Friemann und seiner Ehefrau Johanna, geborene Schneider in München geboren.

Die Volksschule besuchte ich in München-Obermenzing von 1947 bis 1951.

Dann trat ich in die Oberschule über, die ich der Reihe nach in Zangberg, Frauenchiemsee und München besuchte.

Im Juni 1961 legte ich am Deutschen Gymnasium in München meine Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1961/62 begann ich mein Studium an der Universität in München. Im Sommersemester 1964 bestand ich die ärztliche Vorprüfung mit der Note "gut".

Das Medizinische Staatsexamen legte ich im Wintersemester 1967/68 mit dem Prädikat "sehr gut" ab.

